

Aus dem  
CharitéCentrum für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin  
Klinik für Radiologie mit dem Bereich Kinderradiologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernd Hamm

## Habilitationsschrift

# **Kontrastmittelsonographie im Urogenitaltrakt: Klinischer Einsatz und neue Chancen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung für das Fach  
Klinische Radiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Dr. med. univ. Markus Herbert Lerchbaumer

Eingereicht: Oktober 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Timm Denecke, Leipzig

2. Gutachter/in: Prof. Dr. med. Ulf Teichgräber, Jena

## Inhaltsverzeichnis

<b>Glossar</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1 Ultraschall im Urogenitaltrakt.....	4
1.2 Kontrastmittelsonographie .....	5
1.3 Leitlinien und klinische Anwendung .....	7
1.3.1 Anwendung in der Leberbildgebung .....	7
1.3.2 Anwendung extrahepatisch.....	8
<b>2 Zielsetzung</b> .....	<b>10</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>12</b>
3.1 Fokale Veränderungen der Niere .....	12
3.1.1 Qualitätsanalyse in kleinen Nierenläsionen: Einfluss individueller Faktoren auf die Bildqualität ( <b>Originalarbeit 1</b> ).....	13
3.1.2 Ausschluss einer Neoplasie in entwicklungsbedingten Pseudotumoren der Niere ( <b>Originalarbeit 2</b> ).....	26
3.2 Beurteilung der Gesamtorganperfusion .....	37
3.2.1 Multiparametrischer Ultraschall bei akutem Nierenversagen durch eine Nierenrindennekrose ( <b>Originalarbeit 3</b> ) .....	38
3.2.2 Korrelation von Nierenperfusion und Nierenfunktion bei Lebendspendern ( <b>Originalarbeit 4</b> ).....	49
3.3 Anwendung in der Hodensonographie .....	64
3.3.1 Diagnostische Genauigkeit der Kontrastmittelsonographie in Pathologien des Hodens ( <b>Originalarbeit 5</b> ).....	64
3.4 Evaluation der Kosteneffizienz im Vergleich zu den tomographischen Verfahren....	78
3.4.1 Kosteneffizienzanalyse der bildgebenden Modalitäten in Diagnose und Follow-Up von intermediär komplizierten Nierenzysten ( <b>Originalarbeit 6</b> ).....	78
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>91</b>
4.1 Charakterisierung fokaler Nierenläsionen.....	91
4.2 Gesamtorganperfusion der Niere .....	97
4.3 Anwendung in der Hodensonographie .....	101
4.4 Gesundheitsökonomische Aspekte.....	104
4.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit .....	108
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>110</b>

<b>6</b>	<b>Liste der eingebrachten Originalarbeiten .....</b>	<b>114</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>116</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>126</b>
<b>9</b>	<b>Erklärung .....</b>	<b>127</b>

## Glossar

AS	Active Surveillance
AUC	area under the curve
CEUS	Contrast-enhanced Ultrasound
CT	Computertomographie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EFSUMB	European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FKDS	Farbkodierte Dopplersonographie
HU	Hounsfield Unit
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
KM	Kontrastmittel
MI	Mechanischer Index
mpUS	multiparametrischer Ultraschall
MRT	Magnetresonanztomographie
NVT	Nierenvenenthrombose
QoL	Quality of Life
RI	resistive index
ROC	receiver operating curve
SMI	Superb Microvascular Imaging
SWE	Scherwellenelastographie
USKM	Ultraschall-Kontrastmittel
US	Ultraschall
WFUMB	World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

# **1 Einleitung**

## **1.1 Ultraschall im Urogenitaltrakt**

Der diagnostische Ultraschall (US) ist das primäre bildgebende Verfahren zur Abklärung einer fokalen oder diffusen Nierenerkrankung. Er erlaubt die schnelle und einfache Beurteilung von Organgröße, Morphologie und Detektion bzw. Ausschluss von fokalen Läsionen oder Raumforderungen. Durch ihre retroperitoneale Lage sind die Nieren über die Flanke sonographisch gut und direkt zugänglich, was in der Regel eine gute Bildqualität verspricht. Vor allem in der fokussierten Notfalldiagnostik ist die Beurteilung der Niere (u.a. zum Ausschluss einer Organverletzung) bzw. ableitenden Harnwege (zur Abklärung einer Stauung des Nierenbeckens bzw. proximalen Ureters) aus der klinischen Routine nicht mehr wegzudenken. Durch den Einsatz der farbkodierten Dopplersonographie (FKDS) können Raumforderungen sowie die generelle Organdurchblutung charakterisiert werden, was vor allem in der Nierentransplantatnachsorge etabliert ist. Dennoch ist die eindeutige Unterscheidung zwischen malignen und benignen Tumoren durch B-Bild US und FKDS nicht ausreichend möglich.

Der diagnostische US hat sich in den vergangenen Jahrzehnten stark weiterentwickelt: Durch moderne US-Systeme stieg nicht nur die räumliche Auflösung und Eindringtiefe – vielmehr wurden die bestehenden Möglichkeiten und Funktionen der Sonographie um teilweise grundverschiedene Subtechnologien erweitert. Auch in anderen Feldern der urogenitalen Bildgebung ist der US durch die steigende Auflösung neuer US-Systeme, die Möglichkeit einer dynamischen Untersuchung und sensitiven Gefäßdarstellung die führende Modalität, unter anderem in der Bildgebung von Hodenpathologien. Während der native US und die FKDS vor allem in der Akutdiagnostik eingesetzt werden, ist der spezialisierte US zunehmend in der Charakterisierung von Hodentumoren oder Evaluationen von Komplikationen bei Entzündungen im Einsatz.

## 1.2 Kontrastmittelsonographie

Eine große Einschränkung in der Anwendung des US war die fehlende Möglichkeit einer Kontrastmittelapplikation. [1] Mit der Entwicklung der Kontrastmittelsonographie (engl. Contrast-Enhanced Ultrasound, CEUS) jedoch wurde dieses Problem gelöst und etablierte sich im Laufe der Jahre mit fortschreitender Evidenz im Konzept des multiparametrischen US.

Den technischen Hintergrund der US-Kontrastmittel (USKM) bilden gasgefüllte Mikrobläschen mit einer Größe zwischen 1 und 10  $\mu\text{m}$ , die im Falle des USKM SonoVue<sup>®</sup> (Bracco, Mailand, Italien) analog einer Mizelle – Phospholipide als umgebende Membran gefüllt mit Mikrobläschen aus Schwefelhexafluorid ( $\text{SF}_6$ ) – aufgebaut sind. [2] Die USKM können als rein intravasale Kontrastmittel angesehen werden, die im Falle der CT und MRT lediglich als idealisierte Vorstellung existieren. [2] Im Zusammenhang mit dieser Eigenschaft zeigt sich eine Überlegenheit der Perfusionsdarstellung mittels USKM gegenüber den tomographischen Modalitäten, da diese strikt dem Blutfluss folgen und somit präzise die anatomische Gefäßsituation – auch in parenchymatösen Strukturen – wiedergeben. [2] Der größte Vorteil des CEUS liegt daher wie o.g. in der Dynamik, die eine Beurteilung der Kontrastierung in „real-time“ erlaubt, sodass mit einer in der CT und MRT nicht erreichbaren zeitlichen Auflösung das Anflutungs- und Auswaschverhalten verfolgt werden kann. [2]

Grundlegend muss festgehalten werden, dass die Mikrobläschen im B-Bild US ohne Kontrast-Modus aufgrund einer zu geringen Konzentration nicht sichtbar sind. [3] Der eigentliche technische Zusammenhang des CEUS ist deutlich vielschichtiger und ist zunächst darin begründet, dass sich die als USKM eingesetzten Mikrobläschen kontrahieren und expandieren und folglich mit einer bestimmten Resonanzfrequenz schwingen, wenn sie mit Ultraschallwellen in Kontakt geraten. [3–5] Für Mikrobläschen mit einer Größe von unter 7  $\mu\text{m}$  entspricht diese Resonanzfrequenz zwischen 2 und 10 MHz, welche dem

Frequenzspektrum der Abdominalsonographie entspricht – gleichzeitig haben die Mikrobläschen deutlich größere Reflektoreigenschaften als Erythrozyten mit derselben Größe. [3–5]

Zu beachten ist, dass beispielweise die Mikrobläschen (am Beispiel Sonovue®) zwar eine mittlere Größe von 2,5 µm haben, allerdings eine Größenverteilung über eine Spannbreite von 1 und 10 µm aufweisen (und damit auch ein Spektrum an Resonanzfrequenzen abdeckt), sodass mit diesem USKM auch hochfrequente Untersuchungen in oberflächlichen Strukturen wie beispielsweise des schallkopfnahen Cortex des Nierentransplantats oder des Hodens möglich sind, dafür jedoch die applizierte Kontrastmittelmenge erhöht werden muss. [5,6] Ein weiterer relevanter Aspekt ist, dass die Mikrobläschen bei großer applizierter Schallenergie zerstört werden, weshalb ein niedriger mechanischer Index (MI) am US-System eingestellt werden muss. Eine gezielte Zerstörung der Mikrobläschen erlaubt allerdings die dezidierte Untersuchung der kapillaren Wiederbefüllung. [3,5–7] Somit kann zusammengefasst werden, dass mit dem notwendigen physikalischen Hintergrundwissen die (Patho-)Physiologie der entsprechenden Organperfusion visualisiert und interpretiert werden kann – was über eine rein phänomenologische Analyse des B-Bildes weit hinausgeht.

Hieraus ergeben sich konkrete praktische Anforderungen an den Untersuchungsablauf, die eine optimale Dosierung des USKM mit ausreichender Kontrastierung, aber verhinderter Verschattung schallkopfferner Anteile sowie einer Anpassung der Bildverstärkung (Gain) und des MI erfordern. [8] Jedoch muss beachtet werden, dass auch bei korrekter Einstellung aller Parameter spezifische Artefakte auftreten können, die vom Untersucher entsprechend interpretiert werden müssen. [9] Hierzu zählt beispielsweise die Bläschenzerstörung im oberflächlichen Bildabschnitt (sog. Nahfeldzerstörung) oder in Bereichen mit sehr langsamem Blutfluss. [9]

Die Entwicklung und Etablierung des CEUS führte auch zu Bestrebungen, die Vaskularisation bzw. Perfusion zu quantifizieren. [10,11] Eine Möglichkeit, dieses Ziel zu erreichen, bilden sogenannte Zeit-Intensitäts-Kurven (engl. time intensity curve, TIC), welche die Anzahl der Mikrobläschen in einem definierten Bereich, der sogenannten Region of Interest (ROI) grafisch darstellen und somit verschiedene Parameter in Bezug zur Intensität und Zeit abbilden können. [10,11] Der CEUS gilt als sicheres Verfahren mit einer niedrigen Zahl an Nebenwirkungen (zwischen 0,009-0,02%), was in zwei großen Studien zur Sicherheit von USKM abgebildet wurde. [12,13]

### **1.3 Leitlinien und klinische Anwendung**

Die klinischen Applikationen des CEUS betrachtend, ist dieser vor allem in der Leberbildgebung etabliert. Hierfür sollen die Gründe erläutert werden, bevor die extrahepatische Bildgebung betrachtet wird.

#### **1.3.1 Anwendung in der Leberbildgebung**

Eine Leitlinie zum CEUS der Leber wurde von der World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) unter anderem in Zusammenarbeit mit der European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) erarbeitet. [14] Hier wird die Relevanz der Zusammenschau aus konventionellem B-Bild und CEUS-Untersuchung hervorgehoben, da bspw. eine Zyste – insofern man sie in der CEUS-Untersuchung nur in der Spätphase detektiert – fälschlicherweise als maligne Läsion interpretiert werden könnte. [14] Des Weiteren stellen die Autoren\*innen die Kenntnisse über die sich teilweise überlappenden vaskulären Phasen des Leber-CEUS, bedingt durch die Dreigefäßversorgung des Organs, heraus: die arterielle Phase, die Aufschluss über die arterielle Versorgung sowie die Gefäßarchitektur liefert, die portalvenöse Phase, in der das Lebergewebe eine maximale Konzentration des USKM aufgenommen hat sowie die Spätphase, in der das USKM im Verlauf bereits eliminiert wird (6-8 Minuten nach

intravenöser Injektion). [14] Zudem stellt die Leitlinie auch die Gründe für den hohen Grad an Etablierung des CEUS heraus: Einerseits kann die USKM-Applikation in einer Untersuchung problemlos wiederholt verabreicht werden und andererseits erlaubt die Dynamik der Untersuchung im Gegensatz zu CT und MRT eine Darstellung aller o.g. vaskulären Phasen in Echtzeit. [14] Die Hauptanwendungsgebiete umfassen vor allem die Charakterisierung fokaler Läsionen oder die Beurteilung der Gefäßsituation. [14] Zusätzlich existiert eine Kosteneffizienzanalyse, die den Einsatz des CEUS mit CT und MRT in der Charakterisierung von fokalen Leberläsionen und der Detektion von Lebermetastasen vergleicht. [15] In dieser stellen Westwood et al. fest, dass bei der Detektion von fokalen Leberläsionen CEUS sowohl die CT als auch die MRT dominiert, was vor allem auf die unterschiedlichen Kosten zurückzuführen ist – sowie im Falle der Detektion von Lebermetastasen des Kolorektalen Karzinoms, dass CEUS und CT äquivalente Alternativen sind und beide im Vergleich die MRT-Bildgebung dominieren. [15]

### **1.3.2 Anwendung extrahepatisch**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Bildgebung des Urogenitaltrakts, weshalb im Folgenden die Anwendung der oben beschriebenen Technologien in diesem Bereich zusammengefasst werden sollen.

Auch im Bereich der urogenitalen Bildgebung existieren Empfehlungen einer Expertengruppe der EFSUMB, die in einer Leitlinie zum CEUS in extrahepatischen Anwendungen zusammengefasst ist. [16] Im Urogenitaltrakt existieren nur wenige Empfehlungen zur Organperfusion, die zusammengefasst aussagen, dass der CEUS zur Detektion von Ischämien (Infarkte) oder Komplikationen bei Entzündungen (Abszesse bei Pyelonephritis) geeignet ist. Den Hauptanteil der Leitlinie umfasst das Gebiet der Nierenzystendiagnostik anhand der Bosniak-Klassifikation und fokale Nierenläsionen zu charakterisieren – wobei die Indikationen äquivalent für Nierentransplantate nutzbar sind. [16] Im Hinblick auf die

Charakterisierung komplexer Nierenzysten durch den CEUS muss eine Stellungnahme einer EFSUMB-Expertengruppe erwähnt werden, die die gegenwärtige Literatur analysiert und die Kategorisierung innerhalb der Bosniak-Klassifikation - die Spezifika des CEUS betrachtend - anhand neuer Kriterien angepasst hat. [17] Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet der Prostatabildgebung wird CEUS aktuell für die Detektion von Prostatakarzinomen nicht empfohlen. [16] Analog zur Niere existiert auch für die Hodensonographie eine Empfehlung seitens der EFSUMB. [16,18] Die Autoren\*innen empfehlen die Nutzung des CEUS vor allem zur Evaluation der Organperfusion u.a. zur Differenzierung von vitalem und avitalem Hodengewebe, entweder fokal (Ischämie, Infarkt, Hämatom) oder generalisiert, z.B. im Rahmen einer Torsion, sofern die FKDS einen unklaren Befund offenlässt. Weiters können vaskularisierte und nicht-vaskularisierte Raumforderungen unterschieden werden, was einen Aufschluss über die Malignität geben kann, vor allem in kleineren Tumoren und Limitationen der FKDS.

Somit kann zusammengefasst werden, dass die oben beschriebenen fortgeschrittenen Methoden des CEUS in der Bildgebung des Urogenitaltrakts bisher eine ausgesprochen begrenzte Evidenz aufweisen, jedoch – und das gilt für alle Organbereiche – überzeugende Vorteile im Vergleich zu anderen Bildgebungsmodalitäten besitzen, welche im Falle der Leber bereits zu einer breiten wissenschaftlichen und klinischen Anerkennung führten. Folglich soll die vorliegende Arbeit einen wesentlichen Beitrag auf dem Weg zum wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn zum Stellenwert des CEUS im Urogenitaltrakt leisten.

## 2 Zielsetzung

Die Entwicklung des CEUS verhalf dem diagnostischen US zur Möglichkeit der Perfusionsdarstellung bis auf Kapillarebene und gewann daraufhin weitreichende wissenschaftliche und klinische Evidenz auf dem Gebiet der Leberbildgebung. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung des CEUS in der urogenitalen bildgebenden Diagnostik – im speziellen der Nierenbildgebung – welche im Vergleich zur Leberbildgebung über eine deutlich geringere Evidenz verfügt. Der CEUS wird in der Darstellung von fokalen Nierenläsionen vor allem in der Diagnostik von zystischen Raumforderungen eingesetzt und auch international beachtet. Gegenüber den alternativen Modalitäten MRT und CT nimmt die spezialisierte Sonographie bzw. CEUS in diesem Bereich jedoch weiterhin eine untergeordnete Rolle ein. Dies zeigt sich beispielsweise daran, dass in den Leitlinien die Evaluation der Organperfusion mittels CEUS aktuell noch wenig beachtet wird.

Aus diesem Spannungsfeld zwischen weitreichenden Möglichkeiten des CEUS und einem aktuellen Mangel an evidenter Literatur entstand die Zielsetzung dieser Arbeit, grundlegende Biomarker zur akkuraten Indikationsstellung einer renalen CEUS-Untersuchung zu identifizieren, Erkenntnisse zur Morphologie diffuser Perfusionsschäden im Vergleich zu den etablierten tomographischen Modalitäten zu gewinnen und neue Parameter sowie Einflussfaktoren zur Organperfusion zu etablieren. Darüber hinaus werden gesundheitsökonomische Faktoren, die über die reine diagnostische Genauigkeit hinausgehen, implementiert. Dieser multifaktorielle Ansatz soll im Ergebnis zur patientenzentrierten Diagnostik beitragen und den zielgerichteten, diagnostischen Algorithmus hinsichtlich CEUS verbessern.

In der klinischen Routine sollten die aus der vorliegenden Arbeit gewonnen Erkenntnisse künftig eine Verbesserung der Diagnostik von Niere und Hoden ermöglichen, indem die

Aussagekraft der Untersuchung erhöht sowie eine Schonung von Kostenstrukturen erzielt wird. Insgesamt kann dies zu einer weiteren Personalisierung der bildgebenden Diagnostik im Bereich des Urogenitaltrakts beitragen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Fokale Veränderungen der Niere**

Der native B-Bild US gilt seit Jahrzehnten als etabliertes Verfahren zur Detektion von fokalen Läsionen in der urogenitalen Diagnostik (Niere, Prostata und Hoden). Aufgrund der unspezifischen Darstellung von Raumforderungen im B-Bild ist eine Kontrastmittelapplikation in einem Großteil der Fälle unabdingbar. Insbesondere die Charakterisierung der häufig als Zufallsbefund detektierten zystischen Nierenläsionen erfuhr den letzten Jahren einen deutlichen Anstieg der Untersuchungszahlen. Der CEUS erlaubt durch eine hohe Ortsauflösung und der entsprechenden dynamischen Untersuchungsmöglichkeit eine gute diagnostische Aussagekraft. Dies ist als komplementäre Diagnostik bei unklaren CT- oder MRT-Befunden (z.B. im Rahmen einer CT-Staging-Untersuchung mit einer singulären Kontrastmittelphase ohne Möglichkeit einer Beurteilung der Perfusionsdynamik) als nebenwirkungsarme und rasch verfügbare Technik nutzbar. Neben den Vorteilen einer dynamischen und nebenwirkungsarmen Modalität bleibt jedoch die Diskussion um Untersucherabhängigkeit und möglicher physikalischer Limitierungen (u.a. durch den Patientenhabitus oder Darmgasüberlagerung) bestehen. In den folgenden Arbeiten wurden der CEUS zur Identifikation von renalen Pseudotumoren bzw. zum Ausschluss von Neoplasien und zur Evaluation von Parametern der Bildqualität analysiert.

### 3.1.1 Qualitätsanalyse in kleinen Nierenläsionen: Einfluss individueller Faktoren auf die Bildqualität (Originalarbeit 1)

Spiesecke P, Fischer T, Friedersdorff F, Hamm B, **Lerchbaumer MH**

*Quality Assessment of CEUS in Individuals with Small Renal Masses—Which Individual Factors Are associated with High Image Quality?* J. Clin. Med. 2020, 9(12), 4081.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9124081>

In der Literatur und im klinischen Tagesablauf werden Darmgasüberlagerung und Adipositas stets als die gängigen Einflussfaktoren auf die Bildqualität der Sonographie genannt. Da Störfaktoren der nativen Sonographie auch gleichermaßen die Qualität der CEUS-Untersuchung beeinflussen, ist eine adäquate Bildqualität in der B-Bild Sonographie für weiterführende Untersuchungen mit Kontrastmittel relevant. Sowohl die Detektion als auch die Charakterisierung von kleinen fokalen Nierenläsionen mittels CEUS sind bei entsprechend eingeschränkter Möglichkeit der nativen Sonographie nur bedingt möglich. Ziel dieser Arbeit war die Evaluation von potenziellen Einflussfaktoren auf die Bildqualität der CEUS-Untersuchung in der Beurteilung von kleinen fokalen Nierenläsionen.

In dieser monozentrischen, retrospektiven Studie wurden 143 Untersuchungen (durchgeführt zwischen 2016 und 2020 am Charité Campus Mitte) mit einer fokalen Nierenläsion  $\leq 4$  cm eingeschlossen. Erhoben wurden Charakteristika der Patienten\*innen und Läsionen, deren Einfluss auf die gesamte Bildqualität sowie die Bildqualität der einzelnen Läsion. Die Merkmale wurden anhand einer Likert-Skala von zwei erfahrenen Radiologen mit Schwerpunkt Sonographie bewertet. Die Auswirkungen von signifikanten Parametern wurden mittels ROC-Analysen (engl. receiver operating characteristics) und der korrespondierenden AUC (engl. area under the curve) berechnet, sodass kombinierte Effekte in einer binär-logistischen linearen Regressionsanalyse bewertet werden konnten.

In der Analyse zeigte sich, dass die metrischen Parameter Nierentiefe, Läsionstiefe und Läsionsgröße sowie die nicht-metrischen Parameter exophytisches Wachstum und das Vorhandensein einer Schrumpfniere die Bildqualität der fokalen Läsion signifikant beeinflussen. Demgegenüber sind alle genannten Parameter mit Ausnahme der Läsionsgröße auch Einflussfaktoren auf die Gesamtbildqualität. Die Kombination aller Parameter unter Ausschluss der Nierentiefe ergab die beste Vorhersage einer guten Bildqualität der CEUS-Untersuchung mit einer AUC von 0.91 ( $p < 0.001$ , 95% KI, 0.862-0.958).

Die gezielte Beurteilung von Parametern in der B-Bild Sonographie erlaubt eine Identifikation von Patienten, bei denen eine gute CEUS Bildqualität zu erwarten ist. Somit könnte die Auswahl an geeigneten Patienten vor allem bei Zufallsbefunden im Rahmen der sonographischen Routinediagnostik verbessert werden und der diagnostische Algorithmus und die weiterführende bildgebende Modalität besser gewählt werden.

### 3.1.2 Ausschluss einer Neoplasie in entwicklungsbedingten Pseudotumoren der Niere (Originalarbeit 2)

Spiesecke P, Fischer T, Maxeiner A, Hamm B, **Lerchbaumer MH**

*Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) reliably rules out neoplasm in developmental renal pseudotumor.* Acta Radiol. 2021 Jun;62(6):821-829.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1177/0284185120939291>

Der US stellt in der Regel die erste bildgebende Modalität in der Detektion fokaler Nierenläsionen dar. Die Differenzierung zwischen gutartigen Veränderungen des Nierengewebes (sog. Pseudotumore) und realen Neoplasien gelingt mit B-Bild und FKDS nur eingeschränkt, weshalb in der Regel eine Kontrastmittelapplikation notwendig ist. Renale Pseudotumore umfassen entwicklungsbedingte Veränderungen des Nierencortex mit hypertrophem Gewebe entweder im Mittelgeschoss der linken Niere durch Kompression der Milz auf die Niere (sog. Dromedary hump, splenic hump), hypertrophe Bertini-Säulen oder persistierende renale Lobulation. Ziel dieser Studie war der Stellenwert von FKDS und CEUS zum Ausschluss einer Neoplasie innerhalb entwicklungsbedingter Pseudotumoren.

In dieser retrospektiven Studie wurden 32 Patienten\*innen eingeschlossen, welche mit dem Verdacht einer soliden Neoplasie der Niere in die radiologische Funktionsdiagnostik (Sonographie) überwiesen wurden. Einschlusskriterien waren: a) Verdacht auf Pseudotumor im vorangegangenen oder auswärtigen Ultraschall, b) Verlaufskontrolle mittels MRT/CT/CEUS (innerhalb eines Intervalles von 2 Jahren) oder erfolgte histologische Sicherung und c) suffiziente Bildqualität zur retrospektiven Auswertung. Das Untersuchungsprotokoll wurde gemäß der klinischen Routine standardisiert erhoben, die Auswertung erfolgte durch zwei erfahrene Radiologen mit Schwerpunkttätigkeit in der Sonographie.

Innerhalb der 32 Verdachtsfälle stellten sich nach histologischer Evaluation und Follow-Up neun Fälle als reale Neoplasien heraus, wobei der CEUS hierunter 8/9 Läsionen (außer einem intraparenchymatösen Onkozytom) korrekt identifizierte. In realen Neoplasien zeigten sich eine unregelmäßige Gefäßstruktur (88,9% vs. 13,0%,  $p=0,007$ ) in der FKDS und Hyperenhancement in CEUS (66,6% vs. 17,4%,  $p=0,031$ ) häufiger vergleichend zur entwicklungsbedingten Pseudotumoren (mit statistischer Signifikanz). Der CEUS erreicht im Vergleich zum Goldstandard eine Sensitivität von 89% (95%-Konfidenzintervall [KI], 57–98) und eine Spezifität von 96% (95%-KI, 80–99), einen positiven prädiktiven Wert von 89% (95%-KI, 57–98) und einen negativen prädiktiven Wert von 96% (95%-KI, 79–99) für den Ausschluss einer Neoplasie.

CEUS stellt eine nebenwirkungsarme und rasch verfügbare Methode zum Ausschluss einer realen Neoplasie innerhalb entwicklungsbedingter Pseudotumore dar. Insbesondere bei unklaren sonographischen Befunden ist die Zusammenschau aus B-Bild, FKDS und CEUS ein wichtiges multiparametrisches Diagnostikum, welches schnell einsatzbereit ist und weitere invasive diagnostische Verfahren reduzieren kann. Dies ist allem aus gesundheitsökonomischer Sicht relevant sowie unter Betrachtung des Nebenwirkungsprofils z.B. bei Patienten\*innen mit Niereninsuffizienz.

### **3.2 Beurteilung der Gesamtorganperfusion**

Aufgrund der aktuell noch fehlenden Standardisierung ist die Gesamtorganperfusion in CEUS noch nicht im klinischen Setting voll etabliert und weiterhin Fokus der Forschung. Insbesondere die Perfusionsanalyse mit der Darstellung von Zeit-Intensitäts-Kurven (als post-processing) repräsentiert nur eine Schnittebene eines dreidimensionalen Organes. Gegenüber der nativen FKDS, welche die Detektion und Messung der Makrovaskularisation erlaubt, kann der CEUS eine dynamische Untersuchung von Makrovaskularisation und Mikrozirkulation gewährleisten, da nur so die gesamte Organperfusion bis auf Kapillarebene erfasst werden kann. Nach Applikation eines strikt intravasalen USKM zeigt sich in der Niere nach ca. 12-15 Sekunden – variabel je nach Herzfunktion - die Anflutphase mit Füllung der zentralen Arterien (=Makrovaskularisation) und anschließender Füllung der Interlobararterien gefolgt von raschen Enhancement des Kortex über die segmentalen und subsegmentalen Äste. [16,19] Dies gewährleistet einerseits eine detailreiche Darstellung der Perfusion bis in die Peripherie über ein längeres Zeitintervall, wodurch man in der Parenchymphase über eine Schnittebene hinaus das gesamte Organ dynamisch untersuchen kann. Dadurch können generalisierte und fokale Perfusionsstörungen (z.B. durch segmentalen Gefäßverschluss und konsekutivem Infarkt) oder entzündlich-einschmelzende Prozesse (beispielsweise Abszess bei Pyelonephritis) detektiert und charakterisiert werden. Während größere Organe wie die Leber oder eingeschränkt sichtbare Organe wie das Pankreas nie zur Gänze in einer Schnittebene erfasst werden können (da z.B. Teile überlagert sind), sind in der Niere bei akkurater Schallqualität sämtliche anatomische Komponenten in einer Ebene abgrenzbar (Kortex, Markpyramiden, Kelchsystem). Die zwei im Folgenden beschriebenen Studien beschäftigen sich mit der Nierenperfusion abseits fokaler Läsionen, welche zum aktuellen Zeitpunkt noch weniger Beachtung in der Forschung erhalten hat.

### 3.2.1 Multiparametrischer Ultraschall bei akutem Nierenversagen durch eine Nierenrindennekrose (Originalarbeit 3)

Spiesecke P, Münch F, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH

*Multiparametric ultrasound findings in acute kidney failure due to rare renal cortical necrosis.* Sci Rep. 2021 Jan 21;11(1):2060.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-81690-x>

Als seltene Ursache für ein akutes Nierenversagen wurde die Nierenrindennekrose, eine periphere Perfusionsstörung bzw. Perfusionsausfall der Nierenrinde, beschrieben, deren Pathophysiologie nicht vollends geklärt ist. Die bildgebenden Charakteristika basieren vorrangig auf Studien zur tomographischen Schnittbildgebung sowie einer Fallserie mit fünf Patienten zum CEUS. Diese bietet bei Patienten\*innen mit Nierenversagen insbesondere den Vorteil eines nicht renal eliminierten Kontrastmittels (im Vergleich zur CT und MRT) sowie die Option einer Untersuchung am Krankenbett bzw. auf Intensivstation.

Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob CEUS zuverlässig die typischen Charakteristika der Nierenrindennekrose zeigt und welche Veränderungen in der B-Bild Sonographie und FKDS erkennbar sind.

Es wurden retrospektiv 12 Patienten\*innen mit akutem Nierenversagen und gesicherter Nierenrindennekrose analysiert. Die Diagnose wurde entweder durch Histopathologie, eine weitere kontrastverstärkte Bildgebung (CT/MRT) und/oder CEUS-Follow-Up bestätigt. Die untersuchten Parameter im konventionellen B-Bild US waren Echogenität, Verlust der kortikomedullären Differenzierung, Organdurchmesser der Niere (Länge und Breite), echoarmer Randsaum und renaler Widerstandsindex (RI, Resistive Index) in der FKDS. CEUS-Parameter umfassten verzögertes Anfluten des Kontrastmittels (definiert als >20 s), Präsenz des sog. reverse rim-sign, perfusionsloser Randsaum und zusätzlicher Niereninfarkt. Zusätzlich wurden die Befunde mit Fällen einer gesicherten Nierenvenenthrombose

verglichen (NVT), welche im Nierentransplantat eine relevante Differentialdiagnose mit klinischem Handlungsbedarf darstellt.

Alle zwölf Fälle wiesen das reverse-rim sign auf, wohingegen ein hypoechogener Randsaum in der subkapsulären Zone nur bei vier Patienten\*innen im B-Mode-US sichtbar war. Der renale RI lag in zehn Fällen vor und war immer kleiner als 1, wodurch sich ein signifikantes Unterscheidungsmerkmal zur NVT ergab (RI > 1 oder nicht messbar aufgrund von Hypoperfusion, p = 0,001). Die CEUS-Untersuchung zeigte in allen Fällen der NVT einen vollständigen Verlust des Enhancement der Markpyramiden, nicht jedoch im Rahmen der Nierenrindennekrose.

Durch die generell gute Schallbarkeit der Nieren und einer hohen zeitlichen Auflösung ermöglicht der CEUS eine dynamische Beurteilung der Makro- und Mikrozirkulation. Dies erlaubt die Identifizierung der typischen Bildcharakteristika der Nierenrindennekrose unter Verwendung eines gut verträglichen, nicht nephrotoxischen Kontrastmittels.

### 3.2.2 Korrelation von Nierenperfusion und Nierenfunktion bei Lebendspendern (Originalarbeit 4)

El-Bandar N\*, **Lerchbaumer MH\***, Peters R, Maxeiner A, Kotsch K, Sattler A, Miller K, Schlomm T, Hamm B, Budde K, Fischer T, Friedersdorff F. \*geteilte Erstautorenschaft

*Kidney Perfusion on contrast-enhanced Ultrasound (CEUS) correlates with Renal function in living kidney donors.* J. Clin. Med. 2022. 11(3),791.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11030791>

Der CEUS wird routinemäßig in sämtlichen parenchymatösen Oberbauchorganen (Leber, Milz, Niere, Pankreas) zur Charakterisierung fokaler Läsionen und Beurteilbarkeit der Organperfusion genutzt. Aktuell sind jedoch eingeschränkt wissenschaftlichen Daten zur Korrelation zwischen parametrisch erfasster Organperfusion und Nierenfunktion vorliegend.

Ziel dieser Studie war der Vergleich zwischen Nierenfunktion und Organperfusion via CEUS vor Nierenlebenspende. Insgesamt konnten 60 Nieren von 30 Lebendspender\*innen im Rahmen des präoperativen diagnostischen Work-Ups über einen Zeitraum von April 2018 bis März 2020 eingeschlossen werden. Alle Patienten\*innen erhielten mehrere diagnostische Tests zur Erhebung der (seitengetrennten) Nierenfunktion sowie eine mehrphasige CT-Untersuchung zur Evaluation der anatomischen Gegebenheiten (Arterielle und venöse Gefäßversorgung, Anatomische Darstellung der ableitenden Harnwege zum Ausschluss von Normvarianten). Als Studienuntersuchung wurde nach schriftlicher Einwilligung eine CEUS-Untersuchung nach Standardprotokoll (Konvexsonde 1-8 Mhz, Darstellung des Organes im Längsschnitt in Organmitte) durchgeführt, wobei eine Wartezeit von 10 min zwischen Untersuchung der rechten und linken Niere eingehalten wurde, um eine seitengetrennte Perfusionsdarstellung zu ermöglichen. Durch rasches Abatmen der Mikrobläschen nach ca. 6-8 Minuten ist die Organperfusion (v.a. die Anflutphase) ohne bestehende KM-Residuen erneut durchführbar. Die Organperfusion wurde in einem post-processing Tool (Vuebox®, Bracco Imaging) unter Verwendung einer Freihand-ROI im Nierenkortex ermittelt. Die Analyse

umfasste die Darstellung von Zeit-Intensitäts-Kurven sowie Evaluation metrischer Daten, stratifiziert nach Intensitätsparameter und Zeitparameter. Von allen Parametern hatte der Intensitätsparameter meanLin (mittleres linearisiertes Signal) die stärkste negative Korrelation mit der Nierenfunktion gegeben als eGFR ( $r = -0.345$ ,  $p=0.007$ ) und Nierengesamtvolumen - erhoben in der CT ( $r = -0.409$ ,  $p=0.001$ ). Keine signifikante Korrelation konnte hingegen zwischen CEUS-Parametern und der seitengetrenten Nierenfunktion im Rahmen der Nierenszintigraphie erkannt werden. In der Subgruppenanalyse konnte jedoch eine höhere, signifikante negative Korrelation zwischen meanLin und glomerulären Clearance in der DTPA-Szintigraphie ( $r=-0.502$ ,  $p=0.005$ ) in der Gruppe der normalgewichtigen Patienten\*innen erkannt werden.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine mögliche Assoziation zwischen Nierenperfusion in der CEUS und der Nierenfunktion in einer normalgewichtigen Subgruppe besteht. Insbesondere das Körpergewicht bzw. der BMI (engl. body mass index) könnte sich als potenzieller Störfaktor der Signalintensität erweisen. Keiner der erhobenen zeitbezogenen Parameter zeigte eine signifikante Korrelation. Da die Intensität von mehreren Faktoren abhängig sein kann (Nierentiefe, Herzfunktion, Bewegung, Geräteeinstellung etc.), müssen diese ersten Ergebnisse in weiteren prospektiven Studien untermauert werden, um die Gesamtorganperfusion fortwährend zu verbessern bzw. zu standardisieren.

### **3.3 Anwendung in der Hodensonographie**

In der folgenden Arbeit wurde die Kontrastmittelsonographie als additives Tool in der Beurteilung testikulärer Veränderungen angewandt. Der Fokus lag auf der diagnostischen Genauigkeit in der Betrachtung von neoplastischen und entzündlichen Pathologien. Neben etablierten B-Bild Parametern und Parametern der FKDS wurden neben der reinen diagnostischen Genauigkeit weitere Inhalte wie Korrelation von Tumorgröße in US und Histologie sowie Perfusion von Neoplasien (FKDS vs. CEUS) evaluiert.

#### **3.3.1 Diagnostische Genauigkeit der Kontrastmittelsonographie in Pathologien des Hodens (Originalarbeit 5)**

**Lerchbaumer MH**, Auer TA, Marticorena Garcia SR, Stephan C, Hamm B, Jung EM, Fischer T

*Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in testicular pathologies: Single-center results.* Clin Hemorheol Microcirc. 2019. 73(2):347-357.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.3233/CH-190579>

Der Hoden ist bei in der Regel fehlenden Störfaktoren schon in der B-Bild Sonographie mit einer sehr hohen diagnostischen Genauigkeit beurteilbar. Aufgrund seiner exzellenten Ortsauflösung, Verwendung neuester hochfrequenter Linearsonden und Möglichkeit einer funktionellen Untersuchung inkl. Gefäßdarstellung ist der US die erste und vor allem auch führende bildgebende Methode bei Veränderungen des Hodens – auch aufgrund seiner breiten Verfügbarkeit. Der CEUS wird hier klinisch nur in Sonderfällen angewandt, sofern die FKDS unklare Befunde offenlässt.

Ziel dieser Studie war es, die diagnostische Genauigkeit des CEUS in unklaren Veränderungen des Hodens zu beschreiben. Die retrospektive Analyse umfasst 45 Patienten\*innen in einer Zeitspanne von sechs Jahren (2012-2018), welche im interdisziplinären US-Zentrum des Charité Campus Mitte durch einen erfahrenen Untersucher (EFSUMB Level III bzw. DEGUM Stufe III) durchgeführt wurden. Sämtliche

Untersuchungen wurden nach standardisiertem Protokoll mit Verwendung des gleichen US-Gerätetypes (Canon Aplio i500 bzw. i900) und einer hochfrequenten Linearsonde (14-18 MHz) durchgeführt, welches in der klinischen Routine etabliert war. Nach B-Bild Sonographie und FKDS wurde der CEUS dynamisch nach Applikation von 2,4 ml Sonovue® (Fa. Bracco Imaging) beurteilt sowie Cineloops der Anflutphase über 60 Sek gespeichert. Die schriftlichen Befunde wurden mit dem klinischen Verlauf oder histopathologischen Befund als Goldstandard verglichen. Im Falle einer als benigne eingeschätzten Veränderungen wurden Laborwerte (Tumormarker, Entzündungslabor) sowie rückläufiger oder stabiler Bildbefund als benigne bewertet.

Alle Untersuchungen wurden komplikationslos ohne Auftreten von allergischen Reaktionen durchgeführt. Eine neoplastische Läsion war in 19/45 (42,2%) Fällen präsent, darunter 14 Fälle mit histologisch gesicherten malignen Veränderungen. Während akute Schmerzen häufiger mit benignen Veränderungen assoziiert waren, konnte eine Schwellung sowie erhöhte Tumorgröße vorrangig in Fällen mit Malignomen detektiert werden. Maligne Befunde zeigten häufiger einer Hypervaskularisation in der FKDS (71,4 vs. 29,0%) sowie eine gesteigerte Perfusion (Hyperenhancement) in CEUS (93,0 vs. 45,2%). Verglichen mit dem Goldstandard erreichte der CEUS eine Sensitivität von 93% (95%-KI, 69–99), eine Spezifität von 94% (95%-KI, 80–98), einen positiv prädiktiven Wert von 87% (95%-KI, 62–96) sowie einen negativ prädiktiven Wert von 97% (95%-KI, 83–99).

Diese Daten zeigen eine exzellente diagnostische Genauigkeit in unklaren Pathologien des Hodens, welche zusammen mit der Dynamik und der schnellen Durchführbarkeit des CEUS. Vor allem in kleineren Tumoren ist die Darstellung der Mikrozirkulation mittels CEUS der FKDS (und hier Darstellung der Makrovaskularisation) überlegen. Im Rahmen von entzündlichen Veränderungen des Hodens oder Nebenhodens besteht der Stellenwert des CEUS vor allem in der Abgrenzung von lokalen Komplikationen wie Infarkten oder Abszess,

welche sich in der dynamischen Untersuchung optimal demarkieren. Der CEUS im Hoden umfasst generell ein selektives Patientenkollektiv, in dem MRT oder CT einen nachrangigen Stellenwert haben und ein alleiniger hochfrequenter High-End US nicht ausreichend ist.

### **3.4 Evaluation der Kosteneffizienz im Vergleich zu den tomographischen Verfahren**

Neben der diagnostischen Aussagekraft einer Modalität, der Verfügbarkeit sowie passenden Planung ist im Rahmen der Regelversorgung auch der gesundheitsökonomische Faktor relevant. In der folgenden Arbeit wurden auf Basis realer Kostenstrukturen eine Kosteneffizienzanalyse des CEUS im Vergleich zu den etablierten Verfahren CT und MRT analysiert. Hier fließen neben den Kostenstrukturen auch die diagnostische Genauigkeit, basierend auf Daten der Literatur, und die Effektivität innerhalb unterschiedlicher simulierter Szenarien ein.

#### **3.4.1 Kosteneffizienzanalyse der bildgebenden Modalitäten in Diagnose und Follow-Up von intermediär komplizierten Nierenzysten (Originalarbeit 6)**

Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, **Lerchbaumer MH**

*Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions.* BJU Int 2021. 128:575-585.

Link zum Dokument: <http://dx.doi.org/10.1111/bju.15353>

Neben Patientenfaktoren und diagnostischer Genauigkeit spielen gesundheitsökonomische Aspekte verschiedener - etablierter - bildgebender Verfahren eine große Rolle. Die Diagnostik von Nierenzysten ist unter Anwendung der Bosniak-Klassifikation mittlerweile sowohl für die tomographischen Verfahren (CT, MRT) als auch für den CEUS etabliert. Die vorliegende Studie hat den gesundheitsökonomischen Aspekt von Kosten und Ergebnissen im Rahmen der Diagnostik mit komplexen Nierenzysten der Kategorie Bosniak IIF und Bosniak III untersucht.

Es wurde eine Simulation mittels Markov-Modellen über eine Zykluslänge von einem Jahr über einen Zeithorizont von zehn Jahren basierend auf einem Entscheidungsmodell erstellt,

stratifiziert in Abhängigkeit der Malignitätswahrscheinlichkeit der betrachteten Bosniak-Kategorie sowie der diagnostischen Genauigkeit der bildgebenden Modalität (vier mögliche individuelle Szenarien nach Diagnostik). Die Kostenaufstellung von Bildgebung (MRT, CT und CEUS) und operativer Verfahren wurden gemäß klinikinternen Kostenstrukturen berechnet. Die Effektivität wurde mittels Lebensqualität (engl. quality of life, QoL) ermittelt. Das Ergebnis der Relation von Kosten und Nutzen wurde durch die Incremental cost-effectiveness Ratio (abk. ICER) im Vergleich zum Goldstandard CT dargestellt. Es wurde sowohl eine deterministische als auch probabilistische Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

In den betrachteten Bosniak-Klassen IIF und III hat der CEUS gemessen an den QALY die höchste Effektivität aufgewiesen, gefolgt von MRT und CT, wobei die Unterschiede der Effektivität gering waren. Im Gesamtbild fielen die niedrigsten mittleren Kosten für die CEUS-Kohorten an, während die höchsten Kosten für die MRT-Kohorten ermittelt wurden. Für CEUS ergibt sich im Vergleich zur CT aufgrund der höheren Effektivität bei geringeren Kosten ein negativer ICER, was hinsichtlich der Kosteneffektivität gegenüber der CT als dominierend eingeschätzt werden kann. Die MRT war gegenüber der CT kostenintensiver bei höherer berechneter Effektivität (QALY).

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die MRT teurer, aber effektiver als die CT in Diagnose und Follow-Up einer zystischen Nierenläsion in beiden betrachteten Bosniak-Klassen. CEUS zeigt unter gleichen Bedingungen eine höhere Effektivität bei reduzierten Kosten. Unter gleicher Verfügbarkeit ist es unter Sicht der Kosteneffizienz also sinnvoll, die CEUS in der Diagnostik und im Follow-Up bei Nierenzysten einzusetzen.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Charakterisierung fokaler Nierenläsionen**

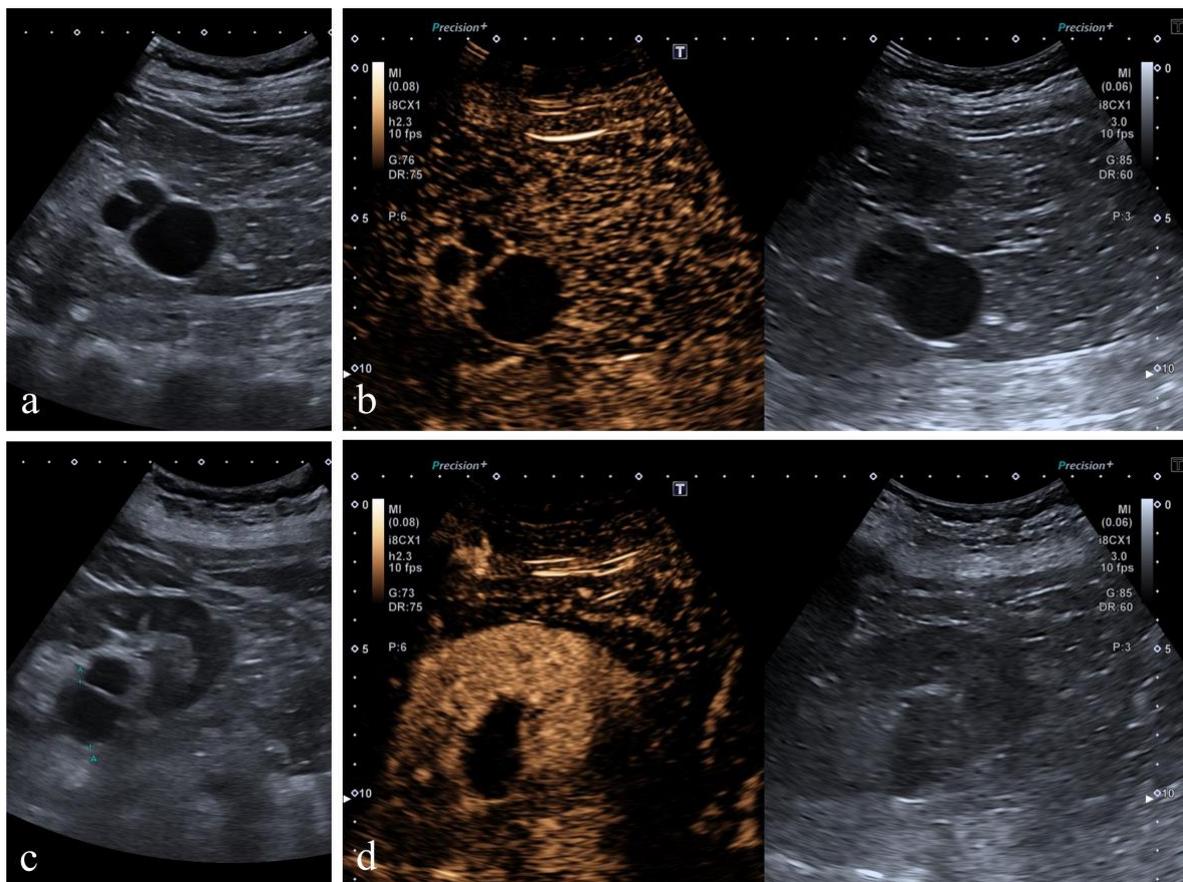
Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der US-Technik und – damit verbunden – verbesserten Bildqualität können fokale Läsionen wesentlich zuverlässiger sonographisch detektiert werden. Die Einteilung zwischen zystischen und soliden Läsionen gelingt bereits in der B-Bild Sonographie. Durch Addition der FKDS können vor allem größere Raumforderungen bereits mit hoher Genauigkeit differenziert werden. Bei sonographisch eindeutigen Malignitätskriterien kann die weitere Untersuchung mittels KM-gestützter Verfahren innerhalb der Staging-Untersuchung (z.B. mittels CT) erfolgen. Vor allem bei kleineren renalen Raumforderungen ist der CEUS durch eine dynamische Untersuchung und der Nutzung eines verträglichen sowie nebenwirkungsarmen USKM im Vorteil. Neben der Unterscheidung zwischen zystischen und soliden Läsionen gibt die dynamische KM-Anflutung einen Aufschluss über das Vorhandensein von Pseudotumoren oder die Beurteilung von Läsionen nach Tumorablation. [20]

Die diagnostische Genauigkeit des CEUS zur Abklärung von fokalen Nierenläsionen bzw. zur Diagnose oder Ausschluss eines Nierenzellkarzinoms wurde in einer Meta-Analyse bestehend aus 20 Studien (2197 Patienten) erhoben. Hier erreicht der CEUS eine Sensitivität von 97% und Spezifität von 86%. [21] Jedoch ist die Heterogenität dieser Studien hoch – die fokalen Läsionen werden weder nach Größe noch nach Morphologie (zystisch vs. solide) unterschieden. Zudem ist die diagnostische Genauigkeit des CEUS sowohl durch die Untersucherabhängigkeit des US als auch durch die Nutzung von US-Geräten unterschiedlicher Leistungsklassen insgesamt nur bedingt in einer Meta-Analyse vergleichbar bzw. zu poolen. Da vor allem zystische Läsionen einen sehr häufigen Zufallsbefund in der radiologischen Diagnostik darstellen, wurde der Stellenwert des CEUS in der Beurteilung von zystischen Nierenläsionen vor allem durch die Publikation der adaptierten Bosniak-

Klassifikation 2020 unterstrichen. [22] In diesem Übersichtsartikel wurden erstmals die bildgebenden Kriterien der Bosniak-Klassifikation des CEUS beschrieben. Dies war relevant, da mehrfach methodische Unterschiede in der Klassifikation zwischen CEUS, MRT und CT erkannt wurden: Das (septale) KM-Enhancement ist im CEUS wesentlich sensitiver darstellbar, was in der gleichen Zyste zur Einteilung in eine höhere Bosniak-Klasse führte und demnach deutliche Unterschiede in der Bewertung von Nierenzysten erbrachte. [23,24] Die Bewertung der methodisch unterschiedlichen Charakteristika wurde demnach aufgearbeitet, wobei jedoch nur die Klassifikation rein zystischer Tumore zunehmend standardisiert wurden. Insbesondere die Differenzierung von soliden Läsionen gestaltet sich als relativ herausfordernd, da keine typischen Perfusionscharakteristika beschrieben sind (wie es aus der Leberbildgebung bekannt ist). [25] Sie haben variable Erscheinungsbilder sowohl in der nativen B-Bild Sonographie (Angiomyolipom [hypoechoген 57% vs. hyperechoген 43%] und Onkozytom [hypoechoген 64%, Hyperechoген 9%, isoechoген 9%, nicht detektierbar in 18%], als auch in der Perfusionskinetik des CEUS beschrieben, welche die Differenzierung von soliden Raumforderungen weiterhin erschweren. Vogel et al. haben in ihrer Meta-Analyse bestehend aus insgesamt 4354 Patienten eine mediane Sensitivität von 81% (IQR, 72.5 – 87.5%) für die KM-CT, 87.5% (IQR, 75.3 – 100.0%) für die KM-MRT und 94% (IQR, 91.0 – 98.0%) für den CEUS beschrieben, wobei die Spezifität von CT und CEUS nur moderat war (64%). Die native Sonographie und die FKDS konnten vor allem in der Detektion von malignen zystischen Nierentumoren eine diagnostische Genauigkeit von weniger als 50% erreichen. [26] Dies verdeutlicht die Notwendigkeit einer KM-gestützten Untersuchungsmodalität.

Lassen sich Läsionen in der B-Bild Sonographie gut abgrenzen, so ist in der Regel auch eine gute CEUS Bildqualität erwarten. Im Vergleich zur nativen Sonographie besteht im CEUS-Modus allerdings eine reduzierte B-Bild Qualität im sog. Split-Screen oder Dual-Modus (vgl.

**Abbildung 1).** Dies kommt durch die Verwendung eines niedrigen MI zustande. Eine höhere Beschallungsleistung (Schalldruck der US-Welle = hoher MI) würde die Phospholipid-Hülle der Mikrobläschen durch starkes Oszillieren zerstören. [27] Somit muss für eine kontinuierliche Beschallung des USKM ein niedriger MI verwendet werden, wodurch die B-Bildqualität der CEUS-Untersuchung, selbst unter Verwendung eines high-end Gerätes, nicht mit dem nativen B-Bild vergleichbar ist. [27]



**Abbildung 1:** Bildqualität in der normalen B-Bild Sonographie und CEUS: In den nativen Aufnahmen und hohem mechanischen Index (Standardeinstellung) sind die intraluminalen Septen beider Nierenzysten eindeutig abgrenzbar (a,c). In der CEUS-Darstellung und niedrigem mechanischen Index ( $MI < 0.1$ ) kommt es zu einer reduzierten Bildqualität, welche im Fall 1 (a und b) das septale Enhancement gut darstellt (b, linke Bildhälfte), ohne korrespondierend gute B-Bild Qualität im Split-Modus (b, rechte Bildhälfte). Gleiches zeigt sich im Fall 2 (c und d): Trotz guter Schallqualität in der nativen Standardeinstellung (c) ist eine deutlich reduzierte Bildqualität im CEUS Modus zu erkennen (d, rechte Bildhälfte). (Originalabbildung durch den Autor)

Einschränkungen der Bildqualität spielen vor allem bei kleineren Läsionen eine Rolle. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der **Originalarbeit 1** erstmals untersucht, welche Faktoren in der B-Bild Sonographie als Prädiktor für eine ausreichende Bildqualität in der CEUS-

Untersuchung zu identifizieren sind. Die Studie ergab, dass Kriterien der zu untersuchenden Läsion (Läsionstiefe und Läsionsgröße), sowie generalisierte Kriterien (Nierenatrophie und Nierentiefe) mit einer reduzierten Bildqualität der CEUS-Untersuchung assoziiert sind. Demgegenüber ist das exophytische Wachstum einer Läsion ein Prädiktor für bessere Bildqualität. In der klinischen Routine werden Übergewicht und Meteorismus stets als die limitierenden Faktoren des abdominellen US angegeben. Der Einfluss von limitierenden Faktoren auf den CEUS von fokalen Leberläsionen (u.a. Lebererkrankungen, hoher Body Mass Index, Meteorismus) wurde von Putz et al. beschrieben. Die Kollegen zeigten, dass die diagnostische Genauigkeit und Detektion fokaler Leberläsionen durch erschwerte Untersuchungsbedingungen zwar reduziert, aber dennoch ausreichend hoch ist (98.0% vs. 92.6%). [28] In **Originalarbeit 1** konnte erstmals durch eine standardisierte Auswertung von 143 CEUS-Untersuchungen gezeigt werden, dass mehrere native Bildkriterien (metrisch und binär) als Vorhersage einer akzeptablen Bildqualität des CEUS in Nierenläsionen  $\leq 4$  cm vorliegen. Bei bekannt guter diagnostischer Genauigkeit des CEUS kann somit die Patientenselektion und bewusste bzw. zielorientierte Anwendung von USKM verbessert werden und Doppeluntersuchungen vermieden.

Neben der diagnostischen Genauigkeit ist die korrekte Identifikation von realen Neoplasien im Vergleich zu sogenannten Pseudotumoren relevant. Pseudotumore umfassen entwicklungsbedingte oder erworbene (infektiös, granulomatös, vaskulär) fokale Gewebsvermehrungen der Niere, welche eine Raumforderung bzw. Neoplasie vortäuschen. [29] Im klinischen Algorithmus werden unklare fokale Befunde zumeist mittels KM-CT oder KM-MRT weiter abgeklärt. Sofern gute Untersuchungsbedingungen vorliegen (siehe **Originalarbeit 1**), kann die dynamische CEUS-Untersuchung in Kombination mit der FKDS eine rasche und nebenwirkungsarme Methode zur weiteren Abklärung erfolgen. **Originalarbeit 2** untersuchte die bildgebenden Kriterien von FKDS und CEUS zur

Differenzierung einer Neoplasie oder eines entwicklungsbedingten Pseudotumors im Vergleich zur histologischen Sicherung, erweiterter tomographischer Bildgebung und/oder Langzeit-Follow-Up. Signifikante Unterschiede beider Gruppen wurden ergaben sich in den Kategorien irreguläre Gefäßstruktur in der FKDS ( $p = 0.007$ ) und Hyperenhancement in der CEUS verglichen zum umgebenden Nierengewebe ( $p = 0.031$ , vgl. Tabelle 2 in der Originalarbeit). Die irreguläre Gefäßstruktur ergibt sich durch den verdrängenden Masseneffekt des Tumors und dem damit verbundenen Verdrängen der Gefäße, wohingegen Pseudotumore nur eine Neoplasie vortäuschen und eine reguläre Gefäßstruktur bis in die Peripherie aufweisen. Vorteil des CEUS im Vergleich zur FKDS ist neben der geringeren Anfälligkeit gegenüber physikalischen Limitationen (Organbewegung, Eindringtiefe) auch das sehr sensitive KM-Enhancement. Da die FKDS nur die Makrovaskularisation der Niere darstellen kann, bleibt die Perfusion des Nierenkortex (ohne neuwertige Microflow-Verfahren) nicht darstellbar. Die Darstellung der Mikroperfusion im dynamischen CEUS kann in der Differenzierung zwischen zystischen Läsionen und dem papillären Nierenzellkarzinom hilfreich sein oder bei komplexen anatomischen Verhältnissen. [30] Der CEUS Untersuchung erlaubt neben der hohen Sensitivität auch die Möglichkeit der dynamischen Untersuchung. Sofern Atemmanöver nicht gut toleriert werden und keine akzeptable Bildqualität in der FKDS erlaubt, hat der CEUS den Vorteil der kontinuierlichen Untersuchung von Anflutphase und Spätphase. Somit kann neben sensitiver Detektion der gesamten Organperfusion auch der Gefäßbaum bzw. die Makrovaskularisation in der frühen KM-Phase beurteilt werden. Dies erlaubt unklare Befunde in B-Bild US und FKDS rasch und nebenwirkungsarm abzuklären. Den Vergleich zwischen CEUS und den tomographischen Verfahren (KM-CT, KM-MRT) wurde bereits in einer retrospektiven Studie von Mazziotti et al. präsentiert. [31] Hier ergab sich in 24 Patienten mit Pseudotumor eine komplette Übereinstimmung zwischen CEUS und CT/MRT, indem Pseudotumore in allen Fällen das

identische Perfusionsmuster wie das umgebende Nierengewebe aufwiesen. Die dynamische CEUS-Untersuchung unterscheidet sich wesentlich von der CT und MRT, wo nach KM-Applikation aus technischen Gründen nur einzelne Zeitpunkte mittels Scans dargestellt werden können. Bertolotto et al. untersuchten die diagnostische Genauigkeit des CEUS in fokalen Läsionen, welche in der CT zwischen nativer und KM-gestützter Aufnahme keine signifikante KM-Aufnahme (definiert als Anstieg  $> 20$  HU) gezeigt haben. Zwei erfahrene Gutachter erreichten hier eine Sensitivität  $>93\%$  und Spezifität  $>94\%$ , wobei im Modalitätenvergleich 27 zystische Läsionen unterschiedlich bewertet wurde. Mehrere Studien konnten unterstreichen, dass gleiche Zysten im CEUS höher eingestuft werden als in der CT/MRT, meist basierend auf der verbesserten Darstellung von (verdickten) Septen und solidem, durchbluteten Weichteilgewebe. [22,23,32,33] Die Diskrepanz zwischen CEUS und CT/MRT aufgrund der im CEUS sensitiveren Darstellung des KM-Enhancements war die Begründung einer Anpassung der Bosniak-Klassifikation im Jahre 2020 durch die EFSUMB. [22] In einer kürzlich publizierten Arbeit wurde der CEUS in der Nierentumordiagnostik vor allem in der Beurteilung zystischer Läsionen auch von der European Association of Urology (Young Academic Urologist, Renal Cancer Working Group) als hochrelevant bezeichnet. Dies unterstreicht die Akzeptanz des CEUS in dem Fachgebiet Urologie, welches – neben minimal-invasiven Therapieansätzen durch die Radiologie – primär für die operative und medikamentöse Therapiestrategie von Nierentumoren verantwortlich ist. [34] Die neueren Microflow/Microvascular Verfahren werden hier jedoch als Gegenstand der Forschung dargestellt und noch nicht reif für die klinische Routine. In einer der wenigen, vorliegenden Studien beschrieb die Arbeitsgruppe um Mu und Kollegen die Rationale von Microvascular Imaging (in Form der Canon-Software *SMI*, Abk. für „Superb Microvascular Imaging“) bei zystischen Nierenläsionen. SMI zeigt die Vaskularisation von Septen oder nodulär-soliden Anteilen der komplexen Nierenzysten besser als die FKDS und annähernd gleich des

dynamischen CEUS (SMI und CEUS Kappa-Wert: 0,866), wenngleich ein sehr geringer Blutfluss durch SMI nicht visualisierbar ist, wodurch die Anwendung des CEUS weiterhin notwendig bleibt. [35] Die Problematik der Microflow-Dopplerverfahren ist die fehlende breite Verfügbarkeit: Diese reinen Software-Tools werden in nur von einzelnen Firmen und bevorzugt in der Premium-Geräteklasse angeboten, weshalb man in diesem Fall abhängig vom Gerätehersteller bleibt. Dahingehend ist der CEUS heute breitflächig und in ähnlicher Konfiguration - unabhängig vom Anbieter - verfügbar, wobei die Bildqualität des CEUS-Modus durch Geräteart (high-end vs. mid-range System) variieren kann.

## **4.2 Gesamtorganperfusion der Niere**

Neben dem etablierten Einsatz des CEUS in der Beurteilung von fokalen Läsionen von Leber, Niere oder Hoden ist die Nutzung in der Organperfusion noch weitgehend Thema der Forschung. [14,16] Die EFSUMB-Leitlinie aus 2018 zu den extrahepatischen Anwendungen beschreibt neben den fokalen Läsionen nur die renale Ischämie als klinisch etabliertes Anwendungsgebiet des CEUS. Durch die hohe Ortsauflösung und Darstellung der Organperfusion bis auf Kapillarebene lassen sich ischämische Areale (=segmentale Infarkte) oder globale Perfusionsausfälle des gesamten Organs mit einer exzellenten diagnostischen Genauigkeit darstellen. Der Perfusionsausfall bzw. das ischämische Areal bleibt dabei ohne signifikantes KM-Enhancement, welcher zumeist keilförmig zur Kapsel ausläuft, auch ohne direkte Darstellung eines Embolus. Die Darstellung von Infarkten ist vor allem in der akuten Transplantatnachsorge etabliert und relevant, da hier Infarkte durch arterielle Embolien oder nicht anastomosierte Polararterien häufiger auftreten. Schon Mitte der 2000er Jahre wurde das USKM zur Detektion von Ischämien in der frühen postoperativen Phase von Nierentransplantaten genutzt. [36] Bertolotto et al. haben 2008 im Vergleich zur KM-CT als Goldstandard nicht nur eine gute diagnostische Genauigkeit in der Diagnostik von Ischämien beschrieben, sondern auch eine exzellente Inter-Reader Übereinstimmung des CEUS

( $\kappa=0.83$ ). Die potenzielle Auswirkung von renalen Perfusionsausfällen wurde Jahre später mittels volumenbasierter Analyse im 3D-CEUS Verfahren in 99 Nierentransplantaten evaluiert. [37] Hier wurden Ischämien unterschiedlicher Ausprägung (zwischen 0.2-43% des Nierengesamtvolumens) relativ häufig beobachtet (n=20/99, 22.2 %). Die Ausdehnung des Perfusionsschadens zeigte eine Assoziation mit reduzierter Nierenfunktion nach drei Monaten, gemessen an Serumkreatinin und eGFR.

Neben den embolischen Infarkten ist das akute Nierenversagen durch die Nierenrindennekrose eine relativ seltene Sonderform der renalen Ischämie, welche häufiger in Entwicklungsländern auftritt verglichen zu den westlichen Industrieländern. Aktuell besteht noch kein Konsens über die beste bildgebende Methodik zu Diagnose und Follow-Up bei einer Erstdiagnose, die häufig im Zusammenhang mit akutem Nierenversagen gestellt wird.

In **Originalarbeit 3** wurden retrospektiv die bildgebenden Merkmale einer histopathologisch und mittels tomographischer Bildgebung gesicherter Nierenrindennekrose im CEUS untersucht. Hier konnte das typische „peripheral rim sign“, ein bandförmiges subkapsuläres Areal ohne KM-Enhancement, in allen zwölf Patienten detektiert werden (zwischen 3-6 mm). Interessanterweise war in nur 50% der Fälle ein verzögertes KM-Enhancement der Niere und allseits RI-Werte  $<1$  zu beobachten. Die Kombination aus RI-Wert und CEUS lässt damit eine Nierenvenenthrombose als Differentialdiagnose ausschließen, welche in der Regel durch den triphasischen Fluss einen RI-Wert  $>1$  aufweisen und mit einer globalen Perfusionsstörung durch fehlenden venösen Abfluss assoziiert sind. Die Studienergebnisse unterstreichen kleinere Fallsammlungen und erste Erfahrungen des CEUS in dieser seltenen Pathologie der Rindennekrose. [38,39] Auch in Entwicklungsländern wäre der CEUS eine adäquate bildgebende Option zur Detektion einer Nierenrindennekrose, vor allem wenn der Zugang zur KM-CT oder KM-MRT nicht immer gewährt ist. Da die akute Nierenrindennekrose größtenteils mit einem akuten Nierenversagen einhergeht, unterstreicht die pulmonale

Elimination die Vermeidung nephrotoxischer und systemischer Nebenwirkungen von jod- oder gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln. [40] Ein weiteres Argument für den CEUS ist die Vermeidung von ionisierender Strahlung in einem Kollektiv von meist jungen weiblichen Patientinnen post-partum oder Patienten\*innen in der postoperativen Phase nach Nierentransplantation.

Die rasche Abklärung von unklaren FKDS Befunden (pathologischen RI-Werten) ist vor allem in der akuten Transplantatnachsorge hochrelevant, da die Nierenvenenthrombose eine sofortige OP-Indikation darstellt, um den Organerhalt zu gewährleisten. Der CEUS konnte sich schon früh neben den akuten/postoperativen Gefäßpathologien bei Transplantaten auch in der akuten Abstoßung (Rejektion) als hilfreich erweisen. So konnten Fischer et al. zeigen, dass die zeitliche Anflutung des Nierenkortex im Vergleich zur Transplantatarterie in Patienten mit Rejektion verzögert ist und die Intensität reduziert war. [41,42] Die Ergebnisse wurden durch Wang et al. unterstrichen, die in der Perfusionsanalyse mittels Zeit-Intensitäts-Kurven in mehreren anatomischen Segmenten einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit pathologischen Serumkreatinin-Werten und einer normalen Vergleichsgruppe aufweisen konnten (Unterschiede in der Anflutphase [Kurvenanstieg] kortikal und medullär sowie im Peak-Enhancement). [43] Die fehlende Atemverschiebung des Nierentransplantates im Unterbauch bietet sich technisch für die Auswertung mittels Perfusionsanalyse an. Dennoch bleibt der Kritikpunkt von Perfusionsanalysen die strenge Darstellung eines Organes in nur einer Schichtebene, welche demnach exemplarisch für das ganze Organ analysiert wird. In der **Originalarbeit 4** wurde erstmals die seitengetrennte Organperfusion im CEUS mittels Analyse der Zeit-Intensitäts-Kurven (post-processing) mit der Nierenfunktion (u.a. eGFR und DTPA-Clearance) vor Lebendspende in 60 Nieren von 30 Lebendspender\*innen evaluiert. Die Assoziation zwischen Perfusion und Nierenfunktion in einer gesunden Kohorte war bis dato nicht belegt. Die Studie ergab die höchste Korrelation von meanLin, der mittleren

linearisierten Signalintensität, mit der eGFR in der Subgruppe der normalgewichtigen Personen. Sämtliche zeit-bezogenen Parameter konnten keine Korrelation aufweisen, wobei interessanterweise der BMI als möglicher Einflussfaktor auf die Signalintensität identifiziert werden konnte. Insgesamt ergaben sämtliche zeitbezogenen und intensitätsbezogenen Parameter keine relevante Korrelation mit der via DTPA-Clearance ermittelten Nierenfunktion. Die Herausforderung wurde auch bei Krumm et al. für die MRT-Bildgebung beschrieben: in 75% der Fälle wäre im Vergleich von MRT und Szintigraphie die gleiche Wahl der Spenderniere getroffen worden. Dennoch konnte immerhin in 25% der Fälle ein relevanter Seitenunterschied in einer der Modalitäten detektiert werden. [44] Neben der noch wenig erforschten Korrelation zur Nierenfunktion vor Lebendspende hat der CEUS vielversprechende Ergebnisse in der Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie hervorgebracht. In der Perfusionsanalyse von 55 Patienten\*innen mit diabetischer Nephropathie (eGFR >30) konnte nachweisen werden, dass die Fläche unter der absteigenden Kurve („Area under the descending curve“) bei Patienten im Frühstadium signifikant höher waren als in Patienten mit fortgeschrittenerem Krankheitsstadium. [45] Cao et al. konnten mittels CEUS-Organperfusion in einer Mausstudie zeigen, dass nach einer längere Ischämiezeit (45 vs. 20 Minuten) ein persistierende Perfusionsstörung bestehen bleibt. Bei einer kurzen Ischämiezeit wurde nach einem Tag der Ausgangswert vor akuter Nierenschädigung erreicht, wobei bei längerer Ischämiezeit mit einer Reduktion der Perfusion auf 60% ( $\pm$  9%) des Ausgangswertes und zunehmender Organfibrose assoziiert war. [46] Der CEUS könnte also in speziellen Fällen wie z.B. die diabetische Nephropathie zur Abschätzung oder Vorhersage einer Krankheitsprogression vor allem im frühen Krankheitsstadium eingesetzt werden. [45,47] Unter guten physikalischen Schallbedingungen kann die Organperfusion vor allem für Verlaufskontrollen innerhalb des gleichen Patienten einen Stellenwert haben. Schwieriger scheint die Vergleichbarkeit zwischen unterschiedlichen

Personen oder unterschiedlichen Geräteklassen (oder Firmen), da die Organperfusion mittels Post-Processing auch von der Bildqualität, Bildeinstellungen (z.B. MI oder Gain) und Eindringtiefe abhängig sind, wie in **Originalarbeit 4** festgestellt werden musste. Auch die Variabilität im Falle von mehreren Untersuchern\*innen macht den Einsatz in der klinischen Routine aktuell noch nicht gut umsetzbar. Zum aktuellen Zeitpunkt bleiben die Beurteilung der Gesamtorganperfusion und Perfusionsanalysen weiterhin Gegenstand der Forschung. Vor allem die Erhebung von potenziellen Einflussfaktoren der Perfusionsparameter und die weitere Standardisierung dieser bildgebenden Methodik muss in nächster Zukunft als Schwerpunkt adressiert werden.

### **4.3 Anwendung in der Hodensonographie**

Durch die hohe Ortsauflösung und breite Verfügbarkeit ist der US das primäre und führende bildgebende Verfahren zur Detektion bzw. zum Ausschluss einer skrotalen Pathologie. Besonders im akuten Trauma empfiehlt die Task Force der ESUR (European Society of Urogenital Radiology, Scrotal and Penile Imaging Working Group [ESUR-SPIWG]) das Vorgehen mittels US und den weiteren Einsatz der Elastographie oder CEUS zur Differenzierung von unklaren B-Bild oder FKDS-Befunden. Aufgrund der aufwendigen Organisation und fehlenden Verfügbarkeit ist die MRT im akuten Setting nicht empfohlen. [48] CEUS bietet den Vorteil einer raschen Klärung unklarer B-Bild Befunde wie z.B. die Differenzierung von avitalem Hodengewebe nach posttraumatischer Torsion, Kontusion oder Lazeration und gibt hier aufgrund seiner zeitlichen Dynamik und Darstellung des Blutflusses auf Mikrozirkulationsebene eine sensitivere Bildgebung als die FKDS. [49–51] Dies kann vor allem zur Festlegung der weiteren Strategie entscheidend sein und potenzielle Operationen durch falsch-positive Befunde durch nativen US oder FKDS reduzieren. [49,52] **Originalarbeit 5** umfasst eine retrospektive Studie zur diagnostischen Genauigkeit des CEUS im Rahmen von testikulären Pathologien im Vergleich zur histologischen Sicherung und

klinischem Verlauf. Neben der hohen diagnostischen Genauigkeit (Sensitivität 93%, Spezifität 94%, positiv prädiktiver Wert 87% und negativer prädiktiver Wert 97%) konnte in der CEUS vor allem die Durchblutung in Neoplasien häufiger detektiert werden als in der FKDS (93.0 vs. 71.4%). Starkes KM-Enhancement ist eines der signifikanten Diagnosekriterien von Neoplasien und dient als Abgrenzung zu nicht-neoplastischen Pathologien (Infarkt, Entzündung etc.), welche in der Regel mit fehlendem oder reduziertem KM-Enhancement einhergehen. [53] Ähnliche Ergebnisse konnten Auer et al. beschreiben, die mittels CEUS sogar eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 76.7% beschrieben, welche sich durch die Hinzunahme der US-Elastographie auf 100% und 93% verbessert hat. [54] Auch hier wurde erkannt, dass die FKDS in 33.3% der malignen Neoplasien keine Durchblutung detektieren konnte, wohl aber der CEUS.

Diese mehrfach beschriebene verbesserte dynamische Darstellung der Mikrozirkulation unterstreicht den additiven Wert der CEUS vor allem in kleineren (nicht-palpablen) Tumoren, wenn die FKDS die physikalischen Grenzen erreicht und niedrige Flussgeschwindigkeiten nicht mehr abbilden kann. Dies umfasst vor allem Läsionen, welche zufällig im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen entdeckt werden. Rübenthaler et al. konnten auch hier darlegen, dass der CEUS kosteneffizienter ist als der alleinige native US (US: 5113.14 \$ bei 8.29 QALYs vs. CEUS: 4397.77 \$ bei 8.35 QALYs). [55] Aus urologischer Sicht ist die verbesserte Charakterisierung von kleinen Läsionen (im engeren Sinne der Ausschluss eines Malignoms) hochrelevant, um unnötige Operationen von benignen Pathologien zu vermeiden. Der Vorteil der dynamischen CEUS-Untersuchung und Speicherung von Cineloops ist die zusätzliche Möglichkeit der Perfusionsanalyse über die Zeit mittels Zeit-Intensitäts-Kurven. So konnten Drudi et al. in einer prospektiven Studie mit 31 Patienten zeigen, dass sich Leydig-Zell-Tumore und Seminome durch drei Parameter in den Perfusionskurven signifikant unterscheiden, unter anderem mittels Wash-in Rate, Peak Enhancement und Time to Peak.

[56] Die starke randständige Vaskularisation von Leydig-Zell-Tumoren im Vergleich zu den partiell nekrotischen Seminomen oder gemischten Keimzelltumoren kann eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Kurven in der Perfusionsanalyse sein. [56] Durch die seltenen benignen Tumore (vor allem Leydig-Zell-Tumore und Sertoli-Zell-Tumore) sind die Patientenzahlen der Studien insgesamt aber relativ gering. Generell erlaubt die Analyse von Zeit- und Intensitätsparametern eine (para) metrische Auswertung, die der subjektiven Entscheidung der Untersucher\*innen als Unterstützung dienen kann.

Nachdem Anamnese, klinischer Verlauf und Inspektion/Palpation (u.a. Trauma, Infektlabor, Schwellung/Rötung) vor allem in der Erstdiagnostik relevante zusätzliche Kriterien zur Diagnose sind, hat der CEUS im klinischen Setting auch im Rahmen der Verlaufskontrolle von entzündlichen Veränderungen (Epididymitis oder Epididymorchitis, seltener isolierte Orchitis) einen hohen Stellenwert. Durch die dynamische Anflutung lassen sich entzündliche Einschmelzungen und Abszesse deutlich besser darstellen als in der FKDS allein. Durch die fortlaufende Entwicklung des US und Implementierung des mpUS in die klinische Routine wird die (KM-)MRT nur noch als sekundäre bildgebende Methode genutzt. Die ESUR-SPIWG empfiehlt die MRT vor allem zur Identifikation und besseren Abgrenzbarkeit bzw. Charakterisierung von paratestikulären Raumforderungen, selten jedoch zur Beurteilung von intratestikulären Pathologien (nur additiv im Falle von unklaren mpUS Befunden). [57] Weiters hilft die MRT bei pädiatrischen Fragestellungen zur Abklärung von Hodenfehlagen, da die Detektion des Hodens im kleinen Becken bei Maldezensus leichter fällt als in der Sonographie.

Zusammengefasst kann der CEUS mit der direkt (innerhalb von wenigen Minuten) durchführbaren Kontrastuntersuchung zu einer schnelleren Entscheidungsfindung hinsichtlich des therapeutischen Vorgehens beitragen – vor allem in akuten Pathologien mit OP-Indikation wie Torsion und Trauma, welche im Kindesalter häufiger sind. [58,59] Neben

dem Faktor Zeit und der generellen Verfügbarkeit müssen auch potenzielle Nebenwirkungen und Risiken von Sedierung oder Vollnarkose, welche im Kleinkindalter für die MRT oft notwendig ist, sowie fragliche langfristige Risiken der beschriebenen Gadolinium-Ablagerung im Körper beachtet werden. [60]

#### **4.4 Gesundheitsökonomische Aspekte**

Neben der diagnostischen Genauigkeit müssen ökonomische Hintergründe wie Vergütung und Verfügbarkeit betrachtet werden. Neben den selteneren soliden Nierenraumforderungen ist dies vor allem in der Diagnostik von zystischen Nierenläsionen (mit einer Prävalenz bis zu 10.7% und einer Inzidenz von bis zu 32.6% für Patienten über 60 Jahre) hochrelevant. [61,62] In einer älter werdenden Gesellschaft und einer somit steigenden Zahl von inzidentell entdeckten Nierenzysten ist die adäquate Risikostratifizierung auch hinsichtlich ihrer Kosteneffizienz im Rahmen des Follow-Ups von minimal komplexen Nierenzysten zu beachten. [63,64] Die 1986 für die CT entwickelte Bosniak-Klassifikation wurde über die Jahrzehnte mehrfach gemäß den technischen Fortschritten überarbeitet und an die weiteren Modalitäten MRT und US bzw. CEUS angepasst. Die technischen bzw. diagnostischen Vor- und Nachteile der drei bildgebenden Modalitäten sind mehrfach beschrieben worden und haben gezeigt, inwiefern die Klassifikation für die einzelnen Verfahren angepasst werden muss. In der CT steht die fehlende Ortsauflösung, das mögliche „Pseudoenhancement“ und die Exposition von ionisierender Strahlung als Kritikpunkt im Vordergrund (v.a. bei jüngeren Patienten im Follow-Up), wohingegen die MRT als langwierige Untersuchung (mit potenziell psychisch belastenden Faktoren wie Unwohlsein, Klaustrophobie, Stress) trotz guter Ortsauflösung auch Bewegungsartefakte und damit variable Bildqualität mitbringen. Beide Modalitäten basieren auf der Anwendung eines intravenös applizierten Kontrastmittels, welches renal eliminiert wird und somit nur nach Kontrolle der Nierenfunktion verwendet werden darf – mit den bekannten Einschränkungen bei Patienten\*innen mit einer reduzierten

Nierenfunktion. [65] Gesundheitsökonomische Studien zur Kosteneffizienz aller bildgebenden Verfahren bzgl. des Follow-Ups haben jedoch lange Zeit gefehlt. Kürzlich hat eine Münchner Arbeitsgruppe einen Vergleich der Kosteneffizienz zwischen CEUS und MRT publiziert. Hier ergab sich eine gleichwertige Effektivität des CEUS bei geringeren Kosten im Vergleich zur KM-MRT. [66] Die Analyse hat jedoch zwei Kritikpunkte: Einerseits wurden nur Bosniak III Zysten betrachtet und die klinisch hochrelevante Gruppe der Bosniak IIF-Zysten vernachlässigt, andererseits wurde Input-Variablen hinsichtlich Kosten aus amerikanischen medicare-Daten eingebracht. [67] Die Kostenstruktur aus dem amerikanischen Gesundheitssektor sind nur bedingt auf die europäischen Kliniken und das hiesige Gesundheitssystem übertragbar. Aus diesem Grund wurden alle drei KM-gestützten Modalitäten (CT, MRT, CEUS) in einer Kosteneffizienzanalyse unter Betrachtung von Bosniak IIF und III Zysten analysiert (**Originalarbeit 6**). Die Kostenaufstellung wurde über ein Punktesystem der innerbetrieblichen Leistungsverrechnung aus realen Kostenstrukturen erhoben, zusätzlich wurden Sekundärparameter wie OP-Kosten (Nierenteilresektion und Tumorenukleation bei einem repräsentativen Patienten ohne komplikativen Verlauf) und Kosten für stationäre Aufenthalte im Falle einer operativen Strategie implementiert. In einer Markov-Simulation über einen Zeithorizont von 10 Jahren (basierend auf der Empfehlung zur Nachsorge gemäß der S3-Leitlinie Nierenzellkarzinom) wurden klinische Szenarien eines Entscheidungsbaumes für eine Musterkohorte von 1000 Patienten berechnet [68]: In dieser Kalkulation ging CEUS in beiden Bosniak-Klassen (IIF und III) als die effektivste Methode hervor, gefolgt von der MRT. Im direkten Vergleich mit der CT als Goldstandard war die CEUS dominant, wobei die MRT effektiver, aber kostenintensiver ist. Dies unterstreicht die Ergebnisse von Gassert et al. und erweitert die Analyse um den direkten Vergleich mit der CT sowie die Betrachtung beider klinisch relevanten Bosniak-Klassen. Die Rolle der Bildgebung im fokussierten Follow-Up von komplexen Nierenzysten wurde vor allem durch eine Studie

von Smith et al. deutlich: Die Gruppe konnte zeigen, dass Active Surveillance (AS) im Vergleich zur Nierenteilresektion in 60-jährigen Patienten und Patientinnen mit Zysten der Klasse Bosniak IIF und III kosteneffizienter ist. [69] Mit höherem Patientenalter gleichen sich die Ergebnisse an, da AS gleich effektiv wie die Nierenteilresektion ist, aber in allen getesteten Altersklassen weniger kostenintensiv. Sollte die AS als primäre Strategie angeboten werden, kommt die Frage auf, welche bildgebende Modalität verwendet werden soll. Auch in der Leberbildgebung wurde die Kosteneffizienz aller drei bildgebender Verfahren analysiert: In dem systematischen Review mit Kosteneffizienzanalyse war der CEUS anstelle der KM-MRT in allen Szenarien kosteneffektiv, anstelle der KM-CT nur in der Überwachung fokaler Leberläsionen in zirrhotischer Leber und in der Charakterisierung inzidentell entdeckter fokaler Läsionen. [15] Hinsichtlich ökonomischer Aspekte wäre CEUS also basierend auf den vorliegenden Daten die kosteneffiziente Wahl. Grundlegende Kritikpunkte des CEUS sind jedoch die fehlende breite Verfügbarkeit sowie die nicht voll standardisierte Ausbildung. Der CEUS ist noch nicht wie CT oder MRT in die routinemäßige klinische Ausbildung der Radiologie integriert und auch in anderen Fachrichtungen werden nur spezialisierte US-Experten in den CEUS eingeführt. In einer Umfrage unter Kardiologen zur Anwendung von CEUS gaben nur rund 54% an, eine CEUS-Ausbildung anzubieten, größtenteils jedoch über theoretische Einheiten und zu selten mit praktischer Anwendung. [70] Obwohl nur 13% der Befragten angegeben haben, dass CEUS in der klinischen Routine nicht eingesetzt wird, waren 86% aller Teilnehmer interessiert, CEUS in die hauseigene Ausbildung aufzunehmen. Eine standardisierte Ausbildung des CEUS kann einerseits die lokale Verfügbarkeit dieser Modalität erhöhen, andererseits das Verständnis und die Implementierung innerhalb aller bildgebender Modalitäten in der Diagnostik von Nierenzysten festigen. Auch wenn nicht alle Kliniker (Radiologisch und nicht-radiologisch) den CEUS aktiv ausüben müssen, soll doch das Verständnis von Indikation, diagnostischem Nutzen und Machbarkeit vorhanden sein. Die

Integrierung von CEUS in die klinische Praxis wird durch den off-label Use für renale Anwendungen und somit die Kostenerstattung erschwert. Hinsichtlich einer etablierten Nachsorge von inzidentell entdeckten komplexen Nierenzysten wäre der CEUS eine patientenfreundliche Option mit hoher diagnostischer Genauigkeit, wobei der Shift dieser Untersuchungen in den US die Verfügbarkeit von MRT-Slots für andere (wichtige und streng auf die MRT-konzentrierte) Indikationen gewährleistet. [71] Im Vergleich zu den iodhaltigen oder gadoliniumhaltigen KM sind Nebenwirkungen des USKM deutlich seltener. [12,40] Zudem sind Nierenfunktion und Schilddrüsenparameter aufgrund der pulmonalen Elimination des USKM für den CEUS irrelevant. [72] Die KM-MRT wurde durch den Vorteil einer strahlungsfreien Untersuchungsmodalität in der Diagnostik von Nierenzysten bereits in den 2000er Jahren deutlich häufiger genutzt und der Trend Richtung MRT als primäre Modalität wurde auch in der Überarbeitung von Silverman et al. 2019 nochmals verdeutlicht. [64] In den letzten Jahren wurde jedoch aufgrund mehrerer publizierten Studien die Diskussion um eine mögliche Gadoliniumretention im Körper (u.a. Basalganglien, Pons, Thalamus) vermehrt entfacht: So wurde gezeigt, dass mit zunehmender Anzahl an KM-MRT Untersuchungen die T1-Signalintensität im Nucleus Caudatus steigt, was potenziell auf Gadoliniumablagerungen zurückgeführt wurde. [60] Zum aktuellen Zeitpunkt ist die pathologische Relevanz dieser möglichen Retention im Körper nicht final geklärt.

## 4.5 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Die generelle Limitation des Ultraschalls liegt in der fehlenden Standardisierung der bildgebenden Modalität, somit auch die damit verbundene große Variabilität in Umfang und Qualität der gespeicherten Bilddaten. Dies lässt, anders als im Vergleich zu standardisierten Datensätzen aus CT oder MRT, die eine retrospektive Auswertung nur bedingt zu und führt zu einer relativ großen Zahl an exkludierten Patienten in retrospektiven Studien. Die klinischen Originalarbeiten **2,3 und 5** umfassen monozentrische, retrospektive Studien und beinhalten somit aufgrund des Studiendesigns einen Selektionsbias. **Originalarbeit 1** ist eine post-hoc Analyse von standardisiert gesammelten Daten, jedoch auch in einem monozentrischen Design. Alle Fälle wurden mit einem high-end US-Gerät gesammelt, wodurch die Bildqualität generell über der allgemein klinischen Norm steht. Als weitere Limitation sind die geringen Fallzahlen von **Originalarbeit 2 und 3** zu nennen. Renale Pseudotumore sind keine häufigen Entitäten und werden nicht immer mit der CEUS abgeklärt, sodass eine Rekrutierung von großen Patientenzahlen schwierig ist. Dies betrifft vor allem auch **Originalarbeit 3**, da die akute Nierenrindennekrose eine sehr seltene Erkrankung darstellt und die Einschlusskriterien bzgl. Referenzstandard strikt gewählt wurden (zusätzliche Bildgebung, histologische Sicherung). Zusätzlich sind Fallzahlen dieser Entität generell niedrig, weshalb alle existierenden Originalarbeiten zu diesem Thema mit der gleichen Herausforderung konfrontiert sind. Limitation der prospektiven **Originalarbeit 4** beinhaltet vor allem die fehlende Standardisierung der Einstellungen des US-Systems und die Einbindung mehrerer Untersucher\*innen im Untersuchungsprotokoll. Das aktuell noch limitierte Wissen um potenzielle Einflussfaktoren der Gesamtorganperfusion reduziert die Aussagekraft der Ergebnisse für die Gesamtheit. **Originalarbeit 6** umfasst Kostenstrukturen eines deutschen Universitätsklinikums. Diese sind mutmaßlich bzgl. Vergütung, Gerätekosten und Materialkosten mit Häusern der Regelversorgung oder anderen Gesundheitssystemen

nicht vollständig vergleichbar. Zudem umfasst jede Kosteneffizienzanalyse einen simplifizierten Ansatz, in dem Komplikationen oder unvorhergesehene Ereignisse nicht einkalkuliert werden können.

## 5 Zusammenfassung

Obwohl die Kontrastmittelsonographie Anfang der 2000er Jahre eingeführt wurde, ist sie in der klinischen Routinediagnostik insbesondere durch die Implementierung in Leitlinien erst in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Neben der etablierten Leberbildgebung rückt die Anwendung der extrahepatischen Kontrastmittelsonographie vermehrt in den Fokus, wenn auch weiterhin als off-label use. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich vor allem mit neuen Aspekten der extrahepatischen Anwendungsmöglichkeit mit Schwerpunkt Niere und Hoden. So wurde erstmals die qualitative Bewertung von CEUS-Bildern in der Evaluation von kleinen Nierenläsionen herausgearbeitet. In 143 Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass nicht nur die in der Literatur beschriebenen Situationen Übergewicht und Darmgasüberlagerung als Faktoren für eingeschränkte Beurteilbarkeit fungieren, sondern einzelne Parameter der zu beurteilenden Läsion sowie Gesamtparameter der Niere ausschlaggebend sind (**Originalarbeit 1**). Dies beinhaltet Läsionsgröße, Läsionstiefe sowie die Art des Tumorwachstums (exophytisch) als Einflussfaktoren der Läsion sowie Nierenatrophie und Nierentiefe als generalisierte Einflussfaktoren auf die bildgebende Qualität in der CEUS. In einer chronisch atrophischen Niere liegt folglich auch eine reduzierte Vaskularisation (und somit reduzierte Perfusion in der CEUS) vor, was im weiteren Sinne auch einen Einfluss auf die Beurteilung einer fokalen Läsion innerhalb der Niere (unabhängig ihres Wachstumsmusters) hat. Die publizierten Studienergebnisse erlauben aber erstmals eine evidenzbasierte Identifikation von metrischen bzw. parametrischen Variablen, welche eine akkurate Bildqualität in der CEUS vorhersagen. Dies hat wesentlichen Einfluss auf den folgenden Algorithmus der KM-gestützten Untersuchungsmodalität z.B. nach einem Zufallsbefund oder Identifikation einer suspekten renalen Raumforderung in der tomographischen Bildgebung.

Neben qualitativen Faktoren wurde in der **Originalarbeit 2** die Differenzierung von Neoplasien innerhalb von entwicklungsbedingten renalen Pseudotumoren untersucht. Hier konnte sich der CEUS als optimale Modalität (in Kombination mit der FKDS) zum Ausschluss einer realen Neoplasie bestätigen. Vor allem in der Klärung von unklaren Nierenraumforderungen als Zufallsbefund in der nativen Sonographie bestätigt sich der CEUS als rasch durchführbare und nebenwirkungsarme Modalität. Neben deutlich weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu jodhaltigen und gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist CEUS durch die fehlende Nephrotoxizität und ohne Interaktion mit der Schilddrüsenfunktion ein sicheres Untersuchungsverfahren. In **Originalarbeit 3** wurde die Gesamtnierenperfusion in Patienten mit akutem Nierenversagen und Verdacht auf Nierenrindennekrose untersucht. Hier wurde gezeigt, dass der CEUS das typische „peripheral rim sign“, ein subkapsuläres Areal ohne KM-Enhancement, als Zeichen einer Nierenrindennekrose darstellen kann. Darüber hinaus wurde der RI-Wert  $<1$  und das medulläre Enhancement als wichtiger Marker zur Differenzierung einer Nierenvenenthrombose identifiziert. Insbesondere die Nierenrindennekrose im Rahmen des akuten Nierenversagens lässt ein für die Nierenfunktion schonendes Kontrastmittel wünschen – was CEUS bietet. Durch die oberflächliche Lage des Nierentransplantates und damit einhergehende optimale Schallbarkeit ist auch der CEUS mittlerweile ein zunehmend akzeptiertes und genutztes bildgebendes Verfahren. In **Originalarbeit 4** wurde erstmals die Gesamtnierenperfusion zum Kontext der seitengetrenten Nierenfunktion, untersucht im Rahmen der präoperativen Szintigraphie, evaluiert. Dabei wurden 60 Eigennieren von Spender\*innen mittels CEUS und seitengetrenter Nierenszintigraphie sowie vollständiger Laborkontrollen und präoperativer/postoperativer Diagnostik analysiert. Hier konnte kein zeitbezogener Parameter in CEUS mit der Funktion assoziiert werden. Auch in den Intensitätsparametern wurde keine signifikante Korrelation mit der Nierenfunktion festgestellt. Erst in Subgruppenanalysen von

normalgewichtigen Personen wurde die mittlere lineare Intensität (meanLin) der Perfusionsanalyse in der Kontrastmittelsonographie mit signifikanter Korrelation zur Nierenfunktion gemessen an der eGFR identifiziert. Die Studienergebnisse beinhalten die Identifikation von Untersuchungsparameter und Body Mass Index auf die Ergebnisse der Perfusionsanalyse als potenzielle Confounder. Die hohe diagnostische Genauigkeit konnte neben fokalen Läsionen der Niere auch in der Charakterisierung von Hodenpathologien bestätigt werden, untersucht in einer Kohorte von 49 Patienten (**Originalarbeit 5**). Im Vergleich zur etablierten FKDS konnte die Kontrastmittelsonographie vor allem häufiger eine Durchblutung von testikulären Raumforderungen darstellen, bei denen die FKDS keine signifikante Hypervaskularisation detektieren konnte.

Neben rein diagnostischen Kriterien ist die Kosteneffizienz ein relevanter Faktor im diagnostischen Algorithmus. Daher wurde in **Originalarbeit 6** die Kosteneffizienz der Kontrastmittelsonographie im Vergleich zum Goldstandard CT und MRT in der Diagnostik von intermediär komplizierten Nierenzysten (Bosniak IIF und III) beschrieben. Nachdem der CEUS bereits bei Gassert et al. als kosteneffiziente Modalität im Vergleich zur MRT geschrieben wurde, wurde in dieser Studie und der wichtigen Erweiterung um die CT eine klar dominante Kosteneffizienz der CEUS im Vergleich zu beiden tomographischen Verfahren (MRT und CT) beschrieben. Die MRT zeigt sich zwar als diagnostisch effektiver im Vergleich zur CT, aber generell in ihrer Gesamtstruktur als kostenintensiver. Somit wurde der CEUS als kosteneffizienteste Untersuchungsmodalität in der initialen Diagnostik und im Follow-Up von intermediär komplizierten Nierenzysten unterstrichen.

Zusammenfassend ergeben sich aus der vorliegenden Schrift neue wissenschaftliche Erkenntnisse der Kontrastmittelsonographie in der urogenitalen Diagnostik, die sowohl diagnostische Genauigkeit als auch weiterführende Aspekte wie Bildqualität und Kosteneffizienz beinhalten. Abseits der schon etablierten Anwendung in der Diagnostik von

Nierenzysten wurden hier vor allem seltenere Pathologien und neue Anwendungsgebiete wie die Gesamtorganperfusion beachtet.

## 6 Liste der eingebrachten Originalarbeiten

1. Quality Assessment of CEUS in Individuals with Small Renal Masses—Which Individual Factors Are associated with High Image Quality?  
Spiesecke P, Fischer T, Friedersdorff F, Hamm B, Lerchbaumer MH  
Journal of Clinical Medicine. 2020, 9, 4081;  
DOI: 10.3390/jcm9124081  
Impact Factor: 2020: 4.242
2. Cost-effectiveness analysis of multiple imaging modalities in diagnosis and follow-up of intermediate complex cystic renal lesions  
Spiesecke P, Reinhold T, Wehrenberg Y, Werner S, Maxeiner A, Busch J, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH  
British Journal of Urology International. 2021 Feb 2.  
DOI: 10.1111/bju.15353  
Impact Factor: 5.588
3. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) reliably rules out neoplasm in developmental renal pseudotumor  
Spiesecke P, Fischer T, Maxeiner A, Hamm B, Lerchbaumer MH  
Acta Radiol. 2020 Jul 6;284185120939291.  
DOI: 10.1177/0284185120939291  
Impact Factor: 1.990
4. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in testicular pathologies: Single-center results  
Lerchbaumer MH, Auer TA, Marticorena Garcia SR, Stephan C, Hamm B, Jung EM, Fischer T  
Clinical Hemorheology and Microcirculation 73 (2019) 347–357  
DOI: 10.3233/CH-190579  
Impact Factor: 2.375
5. Multiparametric ultrasound findings in acute kidney failure due to rare renal cortical necrosis  
Spiesecke P, Münch F, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH  
Sci Rep. 2021 Jan 21;11(1):2060.  
DOI: 10.1038/s41598-021-81690-x  
Impact Factor: 4.996

6. Kidney Perfusion on contrast-enhanced Ultrasound (CEUS) correlates with Renal function in living kidney donors  
El-Bandar N\*, Lerchbaumer MH\*, Peters R, Maxeiner A, Kotsch K, Sattler A, Miller K, Schlomm T, Hamm B, Budde K, Fischer T, Friedersdorff F.  
Journal of Clinical Medicine. 2022, 11, 791.  
DOI: 10.3390/jcm11030791  
Impact Factor: 2020: 4.964

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] A. Popescu, Multiparametric ultrasound (MPUS) or “the many faces” of ultrasonography., *Med. Ultrason.* 21 (2019) 369–370. doi:10.11152/mu-2310.
- [2] C. Greis, Ultrasound contrast agents as markers of vascularity and microcirculation., *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 43 (2009) 1–9. doi:10.3233/CH-2009-1216.
- [3] D. Cosgrove, Ultrasound contrast agents: an overview., *Eur. J. Radiol.* 60 (2006) 324–330. doi:10.1016/j.ejrad.2006.06.022.
- [4] P. Phillips, E. Gardner, Contrast-agent detection and quantification, *Eur. Radiol. Suppl.* 14 (2004) P4–P10. doi:10.1007/s10406-004-0075-4.
- [5] C. Greis, Technology overview: SonoVue, *Eur. Radiol. Suppl.* 14 (2004) P11–P15. doi:10.1007/s10406-004-0076-3.
- [6] K. Nylund, G. Maconi, A. Hollerweger, T. Ripolles, N. Pallotta, A. Higginson, C. Serra, C.F. Dietrich, I. Sporea, A. Saftoiu, K. Dirks, T. Hausken, E. Calabrese, L. Romanini, C. Maaser, D. Nuernberg, O.H. Gilja, EFSUMB Recommendations and Guidelines for Gastrointestinal Ultrasound - Part 1: Examination Techniques and Normal Findings (Long version) TT - EFSUMB-Empfehlungen und Leitlinien des Gastrointestinalen Ultraschalls - Teil 1: Untersuchungstechniken und Nor, *Ultraschall Med.* 38 (2017) e1–e15.
- [7] K. Wei, A.R. Jayaweera, S. Firoozan, A. Linka, D.M. Skyba, S. Kaul, Quantification of myocardial blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion., *Circulation.* 97 (1998) 473–483. doi:10.1161/01.cir.97.5.473.
- [8] C.F. Dietrich, C. Greis, [How to perform contrast enhanced ultrasound], *Dtsch. Med. Wochenschr.* 141 (2016) 1019–1024. doi:10.1055/s-0042-107959.
- [9] C.F. Dietrich, A. Ignee, C. Greis, X.W. Cui, D.G. Schreiber-Dietrich, M. Hocke, Artifacts and pitfalls in contrast-enhanced ultrasound of the liver., *Ultraschall Med.* 35 (2014) 107–108. doi:10.1055/s-0033-1355872.
- [10] C. Greis, Quantitative evaluation of microvascular blood flow by contrast-enhanced ultrasound (CEUS)., *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 49 (2011) 137–149.

doi:10.3233/CH-2011-1464.

- [11] E. Fröhlich, R. Muller, X.-W. Cui, D. Schreiber-Dietrich, C.F. Dietrich, Dynamic contrast-enhanced ultrasound for quantification of tissue perfusion., *J. Ultrasound Med. Off. J. Am. Inst. Ultrasound Med.* 34 (2015) 179–196. doi:10.7863/ultra.34.2.179.
- [12] C. Tang, K. Fang, Y. Guo, R. Li, X. Fan, P. Chen, Z. Chen, Q. Liu, Y. Zou, Safety of Sulfur Hexafluoride Microbubbles in Sonography of Abdominal and Superficial Organs: Retrospective Analysis of 30,222 Cases, *J. Ultrasound Med.* 36 (2017) 531–538. doi:10.7863/ultra.15.11075.
- [13] F. Piscaglia, L. Bolondi, The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations., *Ultrasound Med. Biol.* 32 (2006) 1369–1375. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031.
- [14] C.F. Dietrich, C.P. Nolsøe, R.G. Barr, A. Berzigotti, P.N. Burns, V. Cantisani, M.C. Chammas, N. Chaubal, B.I. Choi, D.-A. Clevert, X. Cui, Y. Dong, M. D’Onofrio, J.B. Fowlkes, O.H. Gilja, P. Huang, A. Ignee, C. Jenssen, Y. Kono, M. Kudo, N. Lassau, W.J. Lee, J.Y. Lee, P. Liang, A. Lim, A. Lyschchik, M.F. Meloni, J.M. Correias, Y. Minami, F. Moriyasu, C. Nicolau, F. Piscaglia, A. Saftoiu, P.S. Sidhu, I. Sporea, G. Torzilli, X. Xie, R. Zheng, Guidelines and Good Clinical Practice Recommendations for Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Liver–Update 2020 WFUMB in Cooperation with EFSUMB, AFSUMB, AIUM, and FLAUS, *Ultrasound Med. Biol.* 46 (2020) 2579–2604. doi:https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.04.030.
- [15] M. Westwood, M. Joore, J. Grutters, K. Redekop, N. Armstrong, K. Lee, V. Gloy, H. Raatz, K. Misso, J. Severens, J. Kleijnen, Contrast-enhanced ultrasound using SonoVue(R) (sulphur hexafluoride microbubbles) compared with contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the characterisation of focal liver lesions and detection of liver m, *Health Technol. Assess.* 17 (2013) 1–243. doi:10.3310/hta17160.
- [16] P.S. Sidhu, V. Cantisani, C.F. Dietrich, O.H. Gilja, A. Saftoiu, E. Bartels, M. Bertolotto, F. Calliada, D.-A.D.-A. Clevert, D. Cosgrove, A. Deganello, M. D’Onofrio, F.M. Drudi, S. Freeman, C. Harvey, C. Jenssen, E.-M. Jung, A.S. Klauser, N. Lassau, M.F. Meloni, E. Leen, C. Nicolau, C. Nolsoe, F. Piscaglia, F. Prada, H.

- Prosch, M. Radzina, L. Savelli, H.-P. Weskott, H. Wijkstra, M. D’Onofrio, F.M. Drudi, S. Freeman, C. Harvey, C. Jenssen, E.-M. Jung, A.S. Klauser, N. Lassau, M.F. Meloni, E. Leen, C. Nicolau, C. Nolsoe, F. Piscaglia, F. Prada, H. Prosch, M. Radzina, L. Savelli, H.-P. Weskott, H. Wijkstra, The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Non-Hepatic Applications: Update 2017 (Long Version)., *Ultraschall Med.* 39 (2018) e2–e44. doi:10.1055/a-0586-1107.
- [17] V. Cantisani, M. Bertolotto, D.-A. Clevert, J.-M. Correas, F.M. Drudi, T. Fischer, O.H. Gilja, A. Granata, O. Graumann, C.J. Harvey, A. Ignee, C. Jenssen, M.H. Lerchbaumer, M. Ragel, A. Saftoiu, A.L. Serra, K.F. Stock, J. Webb, P.S. Sidhu, EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization - Position Statement., *Ultraschall Med.* 42 (2021) 154–166. doi:10.1055/a-1300-1727.
- [18] A. Săftoiu, O.H. Gilja, P.S. Sidhu, C.F. Dietrich, V. Cantisani, D. Amy, M. Bachmann-Nielsen, F. Bob, J. Bojunga, M. Brock, F. Calliada, D.A. Clevert, J.-M. Correas, M. D’Onofrio, C. Ewertsen, A. Farrokh, D. Fodor, P. Fusaroli, R.F. Havre, M. Hocke, A. Ignee, C. Jenssen, A.S. Klauser, C. Kollmann, M. Radzina, K. V Ramnarine, L.M. Sconfienza, C. Solomon, I. Sporea, H. Ștefănescu, M. Tanter, P. Vilmann, The EFSUMB Guidelines and Recommendations for the Clinical Practice of Elastography in Non-Hepatic Applications: Update 2018 TT - Die EFSUMB-Leitlinien und Empfehlungen für die klinische Praxis der Elastografie bei nichthepatischen Anwendungen: Update 20, *Ultraschall Med.* 40 (2019) 425–453.
- [19] A. Aggarwal, S. Goswami, C.J. Das, Contrast-enhanced ultrasound of the kidneys: principles and potential applications, *Abdom. Radiol. (New York)*. 47 (2022) 1369–1384. doi:10.1007/S00261-022-03438-Z.
- [20] M. Bertolotto, S. Bucci, M. Valentino, F. Currò, C. Sachs, M.A. Cova, Contrast-enhanced ultrasound for characterizing renal masses, *Eur. J. Radiol.* 105 (2018) 41–48. doi:10.1016/J.EJRAD.2018.05.015.
- [21] K.H. Pan, L. Jian, W.J. Chen, A.A. Nikzad, F.Q. Kong, X. Bin, Y.L. Wang, M. Chen, Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound in Renal Cancer: A Meta-Analysis, *Front. Oncol.* 10 (2020). doi:10.3389/FONC.2020.586949.

- [22] A. Vito Cantisani, M. Bertolotto, D.-A. Clevert, J.-M. Correas, F. Maria Drudi, T. Fischer, O. Helge Gilja, A. Granata, O. Graumann, C.J. Harvey, A. Ignee, C. Jenssen, M. Herbert Lerchbaumer, M. Ragel, A. Saftoiu, A.L. Serra, K. Friedrich Stock, J. Webb, P.S. Sidhu, C. Vito Cantisani, EFSUMB 2020 Proposal for a Contrast-Enhanced Ultrasound-Adapted Bosniak Cyst Categorization-Position Statement EFSUMB 2020-Vorschlag für eine an den kontrastverstärkten Ultraschall adaptierte Bosniak-Klassifikation von Zysten-Eine Stellungnahme, *Bibliogr. Ultraschall Med.* 42 (2021) 154–166. doi:10.1055/a-1300-1727.
- [23] M.H. Lerchbaumer, F.J. Putz, J. Rübenthaler, J. Rogasch, E.M. Jung, D.A. Clevert, B. Hamm, M. Makowski, T. Fischer, Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of cystic renal lesions in comparison to CT and MRI in a multicenter setting, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 75 (2020) 419–429. doi:10.3233/CH-190764.
- [24] O. Graumann, S.S. Osther, J. Karstoft, A. Hørlyck, P.J.S. Osther, Bosniak classification system: a prospective comparison of CT, contrast-enhanced US, and MR for categorizing complex renal cystic masses, *Acta Radiol.* 57 (2016) 1409–1417. doi:10.1177/0284185115588124.
- [25] T. Geyer, V. Schwarze, C. Marschner, M.L. Schnitzer, M.F. Froelich, J. Rübenthaler, D.A. Clevert, Diagnostic Performance of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in the Evaluation of Solid Renal Masses, *Medicina (Kaunas)*. 56 (2020) 1–8. doi:10.3390/MEDICINA56110624.
- [26] C. Vogel, B. Ziegelmüller, B. Ljungberg, K. Bensalah, A. Bex, S. Canfield, R.H. Giles, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, T. Powles, L. Albiges, F. Stewart, A. Volpe, A. Graser, M. Schlemmer, C. Yuan, T. Lam, M. Staehler, Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review, *Clin. Genitourin. Cancer*. 17 (2019) e345–e355. doi:10.1016/J.CLGC.2018.07.024.
- [27] C. Greis, B. Group, C. Greis, Technical aspects of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) examinations: Tips and tricks, *Artic. Clin. Hemorheol. Microcirc.* 58 (2014) 89–95. doi:10.3233/CH-141873.
- [28] F.J. Putz, N. Verloh, A. Erlmeier, R.C. Schelker, A.G. Schreyer, M.G. Hautmann, C. Stroszczyński, B. Banas, E.M. Jung, Influence of limited examination conditions on contrast-enhanced sonography for characterising liver lesions, *Clin. Hemorheol.*

- Microcirc. (2018) 1–10. doi:10.3233/CH-189417.
- [29] S. Bhatt, G. MacLennan, V. Dogra, Renal pseudotumors., *AJR. Am. J. Roentgenol.* 188 (2007) 1380–1387. doi:10.2214/AJR.06.0920.
- [30] K. Stock, H. Kübler, T. Maurer, J. Slotta-Huspenina, K. Holzapfel, CEUS—diagnosis of solid renal tumors, *Radiologe.* 58 (2018) 553–562. doi:10.1007/S00117-018-0392-6.
- [31] S. Mazziotti, F. Zimbaro, A. Pandolfo, S. Racchiusa, N. Settineri, G. Ascenti, Usefulness of contrast-enhanced ultrasonography in the diagnosis of renal pseudotumors, *Abdom. Imaging.* 35 (2010) 241–245. doi:10.1007/s00261-008-9499-y.
- [32] G. Ascenti, S. Mazziotti, G. Zimbaro, N. Settineri, C. Magno, D. Melloni, R. Caruso, E. Scribano, Complex Cystic Renal Masses: Characterization with Contrast-enhanced US, *Radiology.* 243 (2007) 158–165. doi:10.1148/radiol.2431051924.
- [33] D.-A. Clevert, N. Minaifar, S. Weckbach, E.M. Jung, K. Stock, M. Reiser, M. Staehler, Multislice computed tomography versus contrast-enhanced ultrasound in evaluation of complex cystic renal masses using the Bosniak classification system., *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 39 (2008) 171–8.
- [34] E. Roussel, R. Campi, D. Amparore, R. Bertolo, U. Carbonara, S. Erdem, A. Ingels, Ö. Kara, L. Marandino, M. Marchioni, S. Muselaers, N. Pavan, A. Pecoraro, B. Beuselinck, I. Pedrosa, D. Fetzer, M. Albersen, Expanding the Role of Ultrasound for the Characterization of Renal Masses, *J. Clin. Med.* 11 (2022). doi:10.3390/JCM11041112.
- [35] J. Mu, Y. Mao, F. Li, X. Xin, S. Zhang, Superb microvascular imaging is a rational choice for accurate Bosniak classification of renal cystic masses, *Br. J. Radiol.* 92 (2019). doi:10.1259/BJR.20181038.
- [36] T. Fischer, S. Filimonow, S. Mutze, S. Morgera, A. Thomas, [Renal transplant: color duplex ultrasound and contrast-enhanced ultrasound in the evaluation of the early postoperative phase and surgical complications], *Rofo.* 178 (2006) 1202–1211. doi:10.1055/S-2006-926979.

- [37] B. Stenberg, M. Wilkinson, S. Elliott, N. Caplan, The prevalence and significance of renal perfusion defects in early kidney transplants quantified using 3D contrast enhanced ultrasound (CEUS), *Eur. Radiol.* 27 (2017) 4525–4531.  
doi:10.1007/S00330-017-4871-3.
- [38] C. Fernandez, T. Ripolles, M. Martinez, J. Blay, L. Pallardó, E. Gavela, Diagnosis of Acute Cortical Necrosis in Renal Transplantation by Contrast-Enhanced Ultrasound: a Preliminary Experience, *Ultraschall Der Medizin - Eur. J. Ultrasound.* 34 (2012) 340–344. doi:10.1055/s-0032-1313007.
- [39] H. McKay, K. Ducharlet, F. Temple, T. Sutherland, Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in the diagnosis of post-partum bilateral renal cortical necrosis: a case report and review of the literature, *Abdom. Imaging.* 39 (2014) 550–553.  
doi:10.1007/s00261-014-0093-1.
- [40] F. Piscaglia, L. Bolondi, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents, The safety of Sonovue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations., *Ultrasound Med. Biol.* 32 (2006) 1369–75. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2006.05.031.
- [41] T. Fischer, S. Filimonow, J. Rudolph, S. Morgera, K. Budde, T. Slowinski, V. Ebeling, K. Taymoorian, M. Giessing, A. Thomas, Arrival time parametric imaging: a new ultrasound technique for quantifying perfusion of kidney grafts, *Ultraschall Med.* 29 (2008) 418–423. doi:10.1055/S-2006-927269.
- [42] T. Fischer, J. Dieckhöfer, M. Mühler, A. Lembcke, S. Morgera, K. Budde, H.H. Neumayer, V. Ebeling, A. Thomas, S. Filimonow, The use of contrast-enhanced US in renal transplant: first results and potential clinical benefit, *Eur. Radiol.* 15 Suppl 5 (2005). doi:10.1007/S10406-005-0173-Y.
- [43] X. Wang, Z. Yu, R. Guo, H. Yin, X. Hu, Assessment of postoperative perfusion with contrast-enhanced ultrasonography in kidney transplantation, *Int. J. Clin. Exp. Med.* 8 (2015) 18399.
- [44] P. Krumm, T. Hupka, F. Haußmann, H. Dittmann, T. Mühlbacher, S. Nadalin, A. Königsrainer, K. Nikolaou, N. Heyne, U. Kramer, M. Guthoff, Contrast-enhanced MRI for simultaneous evaluation of renal morphology and split renal function in

- living kidney donor candidates, *Eur. J. Radiol.* 142 (2021).  
doi:10.1016/J.EJRAD.2021.109864.
- [45] L. Wang, J. Wu, J.F. Cheng, X.Y. Liu, F. Ma, L.H. Guo, J.M. Xu, T. Wu, C. Mohan, A. Peng, H.X. Xu, Y.X. Song, Diagnostic value of quantitative contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for early detection of renal hyperperfusion in diabetic kidney disease, *J. Nephrol.* 28 (2015) 669–678. doi:10.1007/S40620-015-0183-3.
- [46] W. Cao, S. Cui, L. Yang, C. Wu, J. Liu, F. Yang, Y. Liu, J. Bin, F.F. Hou, Contrast-Enhanced Ultrasound for Assessing Renal Perfusion Impairment and Predicting Acute Kidney Injury to Chronic Kidney Disease Progression, *Antioxid. Redox Signal.* 27 (2017) 1397–1411. doi:10.1089/ARS.2017.7006.
- [47] Y. Dong, W.P. Wang, P. Lin, P. Fan, F. Mao, Assessment of renal perfusion with contrast-enhanced ultrasound: Preliminary results in early diabetic nephropathies, *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 62 (2016) 229–238. doi:10.3233/CH-151967.
- [48] S. Ramanathan, M. Bertolotto, S. Freeman, J. Belfield, L.E. Derchi, D.Y. Huang, F. Lotti, K. Markiet, O. Nikolic, P. Ramchandani, J. Richenberg, L. Rocher, P.S. Sidhu, K. Skrobisz, A. Tsili, P. De Visschere, I. Campo, O. Kozak, V. Dogra, Imaging in scrotal trauma: a European Society of Urogenital Radiology Scrotal and Penile Imaging Working Group (ESUR-SPIWG) position statement, *Eur. Radiol.* 2021 317. 31 (2021) 4918–4928. doi:10.1007/S00330-020-07631-W.
- [49] G.T. Yusuf, V. Rafailidis, S. Moore, B. Hawthorn, C. Fang, D.Y. Huang, M.E. Sellars, P.S. Sidhu, The role of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in the evaluation of scrotal trauma: a review, *Insights Imaging.* 11 (2020).  
doi:10.1186/S13244-020-00874-7.
- [50] G. Yusuf, E. Konstantatou, M.E. Sellars, D.Y. Huang, P.S. Sidhu, Multiparametric Sonography of Testicular Hematomas, *J. Ultrasound Med.* 34 (2015) 1319–1328.  
doi:10.7863/ultra.34.7.1319.
- [51] M. Trinci, V. Cirimele, R. Ferrari, S. Ianniello, M. Galluzzo, V. Miele, Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound (CEUS) and comparison with color Doppler ultrasound and magnetic resonance in a case of scrotal trauma, *J. Ultrasound.* 23 (2020) 189–194. doi:10.1007/S40477-019-00389-Y.

- [52] H. Moschouris, K. Stamatiou, E. Lampropoulou, D. Kalikis, D. Matsaidonis, Imaging of the acute scrotum: is there a place for contrast-enhanced ultrasonography?, *Int. Braz J Urol.* 35 (2009) 692–702. doi:10.1590/S1677-55382009000600008.
- [53] M. Tenuta, F. Sesti, I. Bonaventura, P. Mazzotta, R. Pofi, D. Gianfrilli, C. Pozza, Use of contrast enhanced ultrasound in testicular diseases: A comprehensive review, *Andrology.* 9 (2021) 1369–1382. doi:10.1111/ANDR.13057.
- [54] T. Auer, T. De Zordo, C. Dejaco, L. Gruber, R. Pichler, W. Jaschke, V.S. Dogra, F. Aigner, Value of Multiparametric US in the Assessment of Intratesticular Lesions, *Radiology.* 285 (2017) 640–649. doi:10.1148/radiol.2017161373.
- [55] J. Rübenthaler, S.H. Kim, W.G. Kunz, W.H. Sommer, M. Trottmann, D.A. Clevert, M.F. Froelich, Should We Use Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the Characterization of Nonpalpable Testicular Lesions? An Analysis from a Cost-Effectiveness Perspective, *Ultraschall Med.* 41 (2020) 668–674. doi:10.1055/A-1010-5955.
- [56] F. Drudi, M. Valentino, M. Bertolotto, F. Malpassini, F. Maghella, V. Cantisani, M. Liberatore, C. De Felice, F. D’Ambrosio, CEUS Time Intensity Curves in the Differentiation Between Leydig Cell Carcinoma and Seminoma: A Multicenter Study, *Ultraschall Der Medizin - Eur. J. Ultrasound.* 37 (2015) 201–205. doi:10.1055/s-0034-1398841.
- [57] A.C. Tsili, M. Bertolotto, A.T. Turgut, V. Dogra, S. Freeman, L. Rocher, J. Belfield, M. Studniarek, A. Ntorkou, L.E. Derchi, R. Oyen, P. Ramchandani, M. Secil, J. Richenberg, MRI of the scrotum: Recommendations of the ESUR Scrotal and Penile Imaging Working Group., *Eur. Radiol.* 28 (2018) 31–43. doi:10.1007/s00330-017-4944-3.
- [58] R. Lemini, R. Guanà, N. Tommasoni, A. Mussa, G. Di Rosa, J. Schleeff, Predictivity of Clinical Findings and Doppler Ultrasound in Pediatric Acute Scrotum., *Urol. J.* 13 (2016) 2779–83.
- [59] D.Y. Huang, F. Pesapane, V. Rafailidis, A. Deganello, M.E. Sellars, P.S. Sidhu, The role of multiparametric ultrasound in the diagnosis of paediatric scrotal pathology, *Br. J. Radiol.* 93 (2020). doi:10.1259/BJR.20200063.

- [60] J. Kahn, H. Posch, I.G. Steffen, D. Geisel, C. Bauknecht, T. Liebig, T. Denecke, Is There Long-term Signal Intensity Increase in the Central Nervous System on T1-weighted Images after MR Imaging with the Hepatospecific Contrast Agent Gadoteric Acid? A Cross-sectional Study in 91 Patients, *Radiology*. 282 (2017) 708–716. doi:10.1148/radiol.2016162535.
- [61] C.C. Chang, J.Y. Kuo, W.L. Chan, K.K. Chen, L.S. Chang, Prevalence and clinical characteristics of simple renal cyst, *J. Chin. Med. Assoc.* 70 (2007) 486–491. doi:10.1016/S1726-4901(08)70046-7.
- [62] K. Marumo, Y. Horiguchi, K. Nakagawa, M. Oya, T. Ohigashi, H. Asakura, J. Nakashima, M. Murai, Incidence and growth pattern of simple cysts of the kidney in patients with asymptomatic microscopic hematuria, *Int. J. Urol.* 10 (2003) 63–67. doi:10.1046/J.1442-2042.2003.00577.X.
- [63] Z.I. Carrim, J.T. Murchison, The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography, *Clin. Radiol.* 58 (2003) 626–629. doi:10.1016/S0009-9260(03)00165-X.
- [64] S.G. Silverman, I. Pedrosa, J.H. Ellis, N.M. Hindman, N. Schieda, A.D. Smith, E.M. Remer, A.B. Shinagare, N.E. Curci, S.S. Raman, S.A. Wells, S.D. Kaffenberger, Z.J. Wang, H. Chandarana, M.S. Davenport, Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment, *Radiology*. 292 (2019) 475–488. doi:10.1148/RADIOL.2019182646.
- [65] A.J. van der Molen, P. Reimer, I.A. Dekkers, G. Bongartz, M.F. Bellin, M. Bertolotto, O. Clement, G. Heinz-Peer, F. Stacul, J.A.W. Webb, H.S. Thomsen, Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines, *Eur. Radiol.* 28 (2018) 2845–2855. doi:10.1007/S00330-017-5246-5.
- [66] F. Gassert, M. Schnitzer, S.H. Kim, W.G. Kunz, B.P. Ernst, D.A. Clevert, D. Nörenberg, J. Rübenthaler, M.F. Froelich, Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis, *Ultraschall Der Medizin*. 42 (2021) 411–417. doi:10.1055/A-1110-7172/ID/JR145-30.

- [67] P. Spiesecke, T. Reinhold, M.H. Lerchbaumer, Letter to the Editor on the Article: Comparison of Magnetic Resonance Imaging and Contrast-Enhanced Ultrasound as Diagnostic Options for Unclear Cystic Renal Lesions: A Cost-Effectiveness Analysis, *Ultraschall Der Medizin*. 42 (2021) 555–556. doi:10.1055/A-1495-7734/ID/JR715-4.
- [68] Leitlinienprogramm Onkologie: Nierenzellkarzinom, (n.d.).  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/nierenzellkarzinom/>  
(accessed April 26, 2022).
- [69] A.D. Smith, J.D. Carson, R. Sirous, R. Sanyal, E.M. Remer, B.C. Allen, K.L. Cox, B. Shuch, A.A. Elkassem, X. Zhang, Active Surveillance Versus Nephron-Sparing Surgery for a Bosniak IIF or III Renal Cyst: A Cost-Effectiveness Analysis, *AJR. Am. J. Roentgenol.* 212 (2019) 830–838. doi:10.2214/AJR.18.20415.
- [70] S.L. Mulvagh, C. Mitchell, J. Bagley, L. Feinstein, P. Burgess, J.R. Lindner, A. Lyshchik, M. Umland, K. Kelly, B. Gorman, A Survey of CEUS Education in Sonographer Training Programs: The Well-Opacified and Delineated Road Less Travelled, and Ready to be Taken, *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 33 (2020) A19–A21. doi:10.1016/J.ECHO.2020.07.010.
- [71] P.S. Sidhu, O. Graumann, J. Webb, Is CEUS the future for imaging complex renal cysts? Are we on the threshold of a change?, *Ultraschall Med.* 42 (2021) 344–346. doi:10.1055/A-1511-9997.
- [72] C. Greis, Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan)., *Eur. Radiol.* 14 Suppl 8 (2004) P11-5.

## 8 Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Bernd Hamm für stetige Unterstützung und Leitung, sowohl in meiner wissenschaftlichen Tätigkeit und im Rahmen dieser Habilitationsschrift als auch darüber hinaus in meiner klinischen Entwicklung.

Besonderer Dank gilt meinem klinischen und wissenschaftlichen Mentor Prof. Dr. Thomas Fischer. Durch ihn konnte ich bereits in frühen Jahren umfangreiches Wissen in der diagnostischen und interventionellen Sonographie aufbauen und tagtäglich anwenden. Er hat stets sein Wissen geteilt, mir Gestaltungsfreiraum gegeben und war auch neben dem klinischen Alltag ein Ansprechpartner für Fragen aller Art.

PD Dr. Mareike Lankeit danke ich für die wissenschaftliche Ausbildung im Rahmen ihrer Forschungsgruppe. Von ihr konnte ich viel über die Durchführung klinischer Studien, das Schreiben von Manuskripten und den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe erlernen.

Dank gilt den Kollegen Dr. Sergej Filimonow und Hans-Peter Müller, welche meine klinische Ausbildung stets fördern. Weiterer Dank gilt Paul Spiesecke, der als Mitarbeiter unserer Forschungsgruppe stets große Motivation und Einsatz zeigt und somit großen Anteil an vielen Publikationen hat.

Allen voran danke ich meiner Familie, die mich stets unterstützt hat und fortwährend für mich da ist. Ohne ihre Unterstützung wäre der Weg nach Berlin und die damit einhergehende klinische und wissenschaftliche Laufbahn niemals möglich gewesen.

Diese Arbeit widme ich meinem zu früh verstorbenen Vater Karl.

## 9 Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité.

Hiermit erkläre ich, dass:

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift